

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**Departamento de Cirugía**



**TESIS DOCTORAL**

**Cáncer colorrectal estadio IV por metástasis hepáticas sincrónicas  
irresacables. Estudio de morbi-mortalidad y supervivencia tras  
resección del tumor primario**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**María Esther García Sepúlveda**

**Directores**

**Javier Cerdán Miguel  
Jesús Manuel Peraza Casajús  
Santiago Coca Menchero**

**Madrid, 2018**

---

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**



**TESIS DOCTORAL**

**Cáncer Colorrectal estadio IV por Metástasis Hepáticas  
sincrónicas irresecables. Estudio de morbi-mortalidad y  
supervivencia tras resección del tumor primario.**

**AUTORA**

**D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup> Esther García Sepúlveda**

**DIRECTORES**

**Dr. D. Javier Cerdán Miguel**

**Dr. D. Jesús Manuel Peraza Casajús**

**Dr. D. Santiago Coca Menchero**

**MADRID 2017**



---

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

---

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



TESIS DOCTORAL

**Cáncer Colorrectal estadio IV por Metástasis Hepáticas  
sincrónicas irresecables. Estudio de morbi-mortalidad y  
supervivencia tras resección del tumor primario**

AUTORA

D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup> Esther García Sepúlveda

DIRECTORES

Dr. D. Javier Cerdán Miguel

Dr. D. Jesús Manuel Peraza Casajús

Dr. D. Santiago Coca Menchero

MADRID 2017



## ***AGRADECIMIENTOS***

---

Quiero expresar mi agradecimiento y gratitud a todas las personas que han colaborado en la realización de este trabajo.

A mis directores los Dres. D. Jesús Peraza Casajús, D. Santiago Coca Menchero y en especial al Dr. D. Javier Cerdán Miguel que sin su ayuda, dedicación y sabiduría no habría sido posible la realización de este estudio.

Al Dr. D. Carlos Gutiérrez Ortega por su inestimable ayuda en la elaboración del método y el estudio estadístico.

Al Servicio de Cirugía General y al Departamento de Archivo del Hospital Clínico San Carlos, por permitirme acceder a los informes e historias clínicas de los pacientes.

Y finalmente, a todo el personal del Servicio de Preventiva del Hospital Gómez Ulla por participar en la realización de este proyecto.



## ÍNDICE

---

### RESUMEN

1- Introducción.....	3
2- Hipótesis y Objetivos. ....	3
3- Material y Método.....	4
4- Resultados.....	8
5- Conclusiones. ....	11

### SUMMARY

1- Introduction. ....	15
2- Assumptions and objectives.....	15
3- Material and Method.....	16
4- Results.....	19
5- Conclusions. ....	22

### 1. INTRODUCCIÓN

<b>1.- Epidemiología del Cáncer Colorrectal en España. ....</b>	<b>27</b>
<b>2.- Generalidades del Cáncer Colorrectal.....</b>	<b>32</b>
2.1.- Tipos histológicos.....	32
2.2.- Clasificación TNM y estadios tumorales .....	33
2.3.- Diagnóstico del Cáncer Colorrectal.....	35
2.3.1.- Estudio de extensión del CCR.....	37
2.3.2.- Estadificación locorregional del CCR.....	38
2.4.- Tratamiento del Cáncer Colorrectal metastásico. ....	40
<b>3.- Importancia de la cirugía del tumor primario en el Cáncer Colorrectal con metástasis hepáticas sincrónicas e irresecables.....</b>	<b>45</b>
3.1.- Trabajos a favor de la resección del tumor primario.....	46
3.2.- Factores relacionados con la supervivencia.....	53
3.3.- Trabajos a favor del tratamiento quimioterápico como primera opción.....	55
3.4.- Complicaciones debidas al tumor primario durante el tratamiento con QT.....	58
<b>4.- Resecabilidad de las metástasis hepáticas en el Cáncer Colorrectal. ....</b>	<b>61</b>
4.1.- Criterios de resecabilidad.....	61
4.2.- Metástasis hepáticas inicialmente no resecables.....	65
4.3.- Momento de realización de la cirugía hepática.....	68



4.3.1.- Cirugía sincrónica y cirugía secuencial .....	68
4.3.2.- Cirugía inversa “primero el hígado.....	70

## **II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

<b>1.- Hipótesis.....</b>	<b>75</b>
<b>2.- Objetivos. ....</b>	<b>75</b>
2.1.- Objetivo principal.....	75
2.2.- Objetivos secundarios.....	75

## **III. MATERIAL Y MÉTODO**

<b>1.- Diseño del estudio.....</b>	<b>79</b>
<b>2.- Población a estudio. ....</b>	<b>79</b>
<b>3.- Muestreo. ....</b>	<b>79</b>
<b>4.- Criterios de selección. ....</b>	<b>80</b>
<b>5.- Tamaño muestral.....</b>	<b>80</b>
<b>6.- Variables del estudio.....</b>	<b>81</b>
A.- Variables relacionadas con datos de los pacientes. ....	81
A.1.- Edad.....	81
A.2.- Sexo. ....	81
B.- Variables relacionadas con el tumor primario colorrectal. ....	82
B.1.- Localización del tumor primario.....	82
B.2.- Síntomas del tumor primario. ....	82
B.3.- Tipos histológicos del tumor primario.....	82
B.4.- Grado de diferenciación del tumor. ....	83
B.5.- Número de ganglios de la pieza quirúrgica. ....	83
C.- Variables relacionadas con marcadores tumorales plasmáticos.....	83
C.1.- CEA preoperatorio. ....	83
C.2.- CA 19,9.....	83
D.- Variables relacionados con estadificación y extensión tumoral. ....	83
D.1.- Estadificación TNM.....	83
E.- Variables relacionadas con la enfermedad metastásica.....	84
E.1.- Cuantificación de las metástasis hepáticas. ....	84
E.2.- Metástasis hepáticas más en otras localizaciones. ....	84

F.- Variables relacionadas con la cirugía del tumor primario.....	84
F.1.- Fecha de la cirugía del tumor primario. ....	84
F.2.- Técnicas quirúrgicas empleadas.....	85
F.3.- Complicaciones tras la cirugía. ....	85
F.4.- Porcentaje de reintervención por las complicaciones. ....	86
F.5.- Mortalidad postoperatoria.....	86
G.- Variables relacionadas con la cirugía de las metástasis hepáticas.....	86
G.1.- Metástasis irresecables al diagnóstico. ....	86
G.2.- Metástasis irresecables convertidas a resecables.....	86
G.3.- Técnicas quirúrgicas empleadas en la cirugía.....	86
H.- Variables relacionadas con el tratamiento quimioterápico. Tratamiento QT de conversión y adyuvante.....	87
H.1.- Regímenes de QT empleada. ....	87
H.2.- Efectos secundarios de la QT de conversión y adyuvante.....	88
H.3.- Respuesta a la QT de conversión y adyuvante. ....	88
I.- Variables relacionadas con la recidiva y progresión de las metástasis.....	89
I.1.- Tiempo en meses de progresión de las metástasis hepáticas. ....	89
I.2.- Formas de progresión de las metástasis hepáticas.....	89
I.3.- Supervivencia libre de enfermedad en metástasis convertidas a resecables. bles. ....	89
J.- Tiempo en meses de seguimiento del paciente.....	90
K.- Fecha y causa del fallecimiento del paciente.....	90
L.- Variables modificadas o transformadas. ....	90
L.1.- Décadas de edad.....	90
L.2.- Intervalos de años de diagnóstico. ....	90
L.3.- Afectación metastásica múltiple. ....	91
<b>7.- Material para medir las variables.....</b>	<b>91</b>
<b>8.- Método de medida de las variables. ....</b>	<b>91</b>
<b>9.- Método estadístico. ....</b>	<b>91</b>
9.1.- Estadística descriptiva.....	92
9.2.- Estadística analítica.....	92

<b>10.- Aspectos éticos y confidencialidad.....</b>	<b>93</b>
10.1.- Aspectos éticos y legales.....	93
10.2.- Confidencialidad.....	93

#### **IV. RESULTADOS**

<b>1.- Características de los pacientes del estudio.....</b>	<b>97</b>
1.1.- Número de pacientes diagnosticados por año.....	97
1.2.- Distribución por sexos.....	97
1.3.- Distribución por décadas de edad y por sexo.....	98
<b>2.- Estudio del tumor primario.....</b>	<b>100</b>
2.1.- Localización del tumor primario.....	100
2.2.- Distribución de la localización del tumor primario por sexos. ....	101
2.3.- Localización del tumor primario distribuidos por décadas de edad. ....	103
2.4.- Tipos histológicos y grado de diferenciación del tumor primario. ....	104
2.5.- TNM. Tamaño del tumor T, ganglios afectados N y metástasis M. ....	105
<b>3.- Síntomas al diagnóstico. Supervivencia..</b>	<b>107</b>
<b>4.- Análisis de los marcadores tumorales al diagnóstico. ....</b>	<b>109</b>
4.1.- Antígeno carcinoembrionario (CEA). Supervivencia.....	109
4.2.- Antígeno Ca 19,9. Supervivencia.....	113
<b>5.- Estudio de las metástasis sincrónicas en el cáncer colorrectales.....</b>	<b>115</b>
5.1.- Metástasis hepáticas más otras localizaciones. ....	115
5.2.- Cuantificación y localización de las metástasis hepáticas.....	116
<b>6.- Supervivencia de los pacientes del estudio.....</b>	<b>118</b>
6.1.- Supervivencia global de la serie de pacientes.....	118
6.2.- Supervivencia de la serie por años de diagnóstico. ....	119
6.3.- Supervivencia de la serie por intervalos de años de diagnóstico. ....	120
<b>7.- Pacientes con metástasis hepáticas definitivamente irresecables al diagnóstico. ....</b>	<b>123</b>
7.1.- Características del tumor primario colorrectal. ....	123
7.1.1.-Localización del tumor primario y tipo histológico.....	123
7.1.2.- Estadificación TNM.....	124
7.2.- Marcadores tumorales al diagnóstico.....	124
7.3.- Afectación hepática por las metástasis irresecables. ....	125

7.4.- Técnica quirúrgica empleada y complicaciones postquirúrgicas. ....	126
7.5.- Supervivencia global en pacientes con metástasis irresecables. ....	128
7.6.- Supervivencia en función de los intervalos de años de diagnóstico. ....	129
7.7.- Supervivencia de los pacientes en función de los parámetros TNM. ....	131
7.8.- QT adyuvante empleada en metástasis irresecables.....	133
7.9.- Efectos adversos producidos por la QT adyuvante. ....	137
7.10.- Tiempo de progresión de las metástasis irresecables.....	138
<b>8.- Pacientes con metástasis hepáticas convertidas a resecables. ....</b>	<b>142</b>
8.1.- Características del tumor primario colorrectal.....	142
8.1.1.- Localización y tipos histológicos. ....	142
8.1.2.- Estadificación TNM. ....	143
8.2.- Marcadores tumorales al diagnóstico en convertidos a resecables. ....	144
8.3.- Afectación hepática por las metástasis en convertidos a resecables. ....	144
8.4.- Técnicas quirúrgicas empleadas y complicaciones postquirúrgicas.....	145
8.5.- Supervivencia global en pacientes convertidos a resecables.....	147
8.6.- QT de conversión empleada. Efectos secundarios. Respuesta de los pacientes al tratamiento.....	148
8.7.- QT adyuvante en convertidos a resecables. Efectos secundarios y respuesta al tratamiento.....	150
8.8.- Tiempo de progresión de las metástasis convertidas a resecables.....	152
<b>9.- Comparación de la supervivencia de los dos grupos con metástasis hepáticas ini- cialmente irresecables. ....</b>	<b>155</b>
<b>10.- Factores predictivos de mortalidad. Análisis multivariante. ....</b>	<b>158</b>

## **V. DISCUSIÓN**

1.- Características generales de los pacientes y del tumor primario. ....	165
2.- Marcadores tumorales.....	166
3.- Supervivencia de la serie del estudio.....	168
4.- Resección del tumor primario Colorrectal.....	169
5.- Metástasis sincrónicas al diagnóstico.....	171
6.- Factores predictivos de mortalidad en metástasis irresecables. ....	180
7.- Limitaciones del estudio. ....	184

<b>VI. CONCLUSIONES</b> .....	187
<b>VII. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	191

## ***Índice de Algoritmos***

---

<b>Algoritmo 1.-</b> Opciones terapéuticas en pacientes con CCR y metástasis hepáticas sincrónicas.....	41
<b>Algoritmo 2.-</b> Obtención de los pacientes del estudio.....	81

## ***Índice de Figuras***

---

<b>Figura 1.-</b> Estimación de la incidencia anual del cáncer en España por tipo de tumor en el año 2015. Datos publicados por SEOM (Globocan 2012).....	27
<b>Figura 2.-</b> Supervivencia a los 5 años del CCR en España y en la CA de Madrid comparado con la Unión Europea. Datos publicados por EUROCARE 5.....	29
<b>Figura 3.-</b> Prevalencia en España a los cinco años de los principales cánceres distribuidos por sexos. Datos publicados por SEOM (Globocan 2012)..	31
<b>Figura 4.-</b> Progresión de la media de la supervivencia en pacientes con CCR estadio IV debido al empleo de los nuevos regímenes de QT.....	55
<b>Figura 5.-</b> Distribución por sexos de la población de estudio. ....	97
<b>Figura 6.-</b> Distribución por sexos y por décadas de edad. ....	98
<b>Figura 7.-</b> Localización del tumor primario distribuidos por sexos..	101
<b>Figura 8.-</b> Curvas de supervivencia Kaplan-Maier: comparación entre los pacientes asintomáticos y sintomáticos al diagnóstico.....	108
<b>Figura 9.-</b> Curvas de supervivencia Kaplan-Maier: CEA preoperatorio tres niveles. ....	110
<b>Figura 10.-</b> Curvas de Kaplan-Meier: CEA preoperatorio dos niveles. ....	112
<b>Figura 11.-</b> Curvas de supervivencia de Kaplan Meier: Ca 19,9 preoperatorio. ....	114
<b>Figura 12.-</b> Distribución de las metástasis sincrónicas.....	115
<b>Figura 13.-</b> Porcentaje de afectación del parénquima hepático.....	117
<b>Figura 14.-</b> Curva de supervivencia de Kaplan-Meier: Supervivencia global de los pacientes del estudio.....	118

<b>Figura 15.-</b> Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier: Supervivencia según los intervalos de años de diagnóstico.....	121
<b>Figura 16.-</b> Localización del tumor primario colorrectal en metástasis irresecables.....	123
<b>Figura 17.-</b> Frecuencia de complicaciones tras la cirugía del tumor primario. ....	127
<b>Figura 18.-</b> Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier: Supervivencia global de los pacientes con metástasis irresecables.....	128
<b>Figura 19.-</b> Curvas de Kaplan-Meier: Supervivencia en pacientes con metástasis irresecables distribuidos por intervalos de años de diagnóstico.....	130
<b>Figura 20.-</b> Curvas de Kaplan- Meier: Supervivencia en función del parámetro T.....	132
<b>Figura 21.-</b> Curvas de Kaplan- Meier: Supervivencia en función del parámetro N- .....	132
<b>Figura 22.-</b> Porcentaje de pacientes con progresión de las metástasis irresecables en función del tiempo. ....	139
<b>Figura 23.-</b> Tiempo en meses de progresión de las metástasis irresecables en función de los intervalos de años.....	140
<b>Figura 24.-</b> Tipos histológicos y grado de diferenciación del tumor primario.....	143
<b>Figura 25.-</b> Curvas de Kaplan-Meier. Supervivencia global en pacientes convertidos a resecables. ....	148
<b>Figura 26.-</b> Histograma de frecuencias del tiempo medio de progresión de las metástasis convertidas a resecables. ....	154
<b>Figura 27.-</b> Curvas de supervivencia de Kaplan- Meier: supervivencia en pacientes con metástasis inicialmente irresecables. ....	156
<b>Figura 28.-</b> Porcentaje de supervivencia al año, a los tres y cinco años de los pacientes con metastasis inicialmente irresecables.....	157

### **Índice de Tablas**

---

<b>Tabla 1.-</b> Tipos de tumores más frecuentes distribuidos por sexos. Datos publicados por SEOM. ....	28
<b>Tabla 2.-</b> Mortalidad anual de CCR distribuidos por sexo. ....	30
<b>Tabla 3.-</b> Estadificación TNM para tumores colorrectales. AJCC 7ª edición. ....	33

<b>Tabla 4.-</b> Estadios del Cáncer Colorrectal.....	34
<b>Tabla 5.-</b> Principales trabajos publicados a favor de la resección del tumor primario.....	47
<b>Tabla 6.-</b> Complicaciones relacionadas por el tumor primario. Porcentaje de pacientes que requieren cirugía urgente. ....	59
<b>Tabla 7.-</b> Número de pacientes diagnosticados por año.....	97
<b>Tabla 8.-</b> Distribución del tumor primario siguiendo las divisiones anatómicas. ....	100
<b>Tabla 9.-</b> Tabla de contingencia de los tumores de ciego relacionando V/M.....	102
<b>Tabla 10.-</b> Estimación de riesgo de padecer tumor de ciego. ....	102
<b>Tabla 11.-</b> Frecuencias de las localizaciones del tumor primario en función de las décadas de edad.....	103
<b>Tabla 12.-</b> Frecuencia de los tipos histológicos del tumor primario. ....	104
<b>Tabla 13.-</b> Porcentaje de pacientes en función del grado de diferenciación del tumor primario.....	105
<b>Tabla 14.-</b> Porcentaje de pacientes en función del T (TNM).....	105
<b>Tabla 15.-</b> Porcentaje de pacientes en función del N (TNM). ....	106
<b>Tabla 16.-</b> Supervivencia de los pacientes asintomáticos y sintomáticos.....	108
<b>Tabla 17.-</b> Valores plasmáticos del CEA preoperatorio (3 intervalos). ....	109
<b>Tabla 18.-</b> Supervivencia. Valores del CEA preoperatorios (3 categorías).....	110
<b>Tabla 19.-</b> Comparaciones globales CEA preoperatorio (3 categorías).....	111
<b>Tabla 20.-</b> Frecuencia y supervivencia de los pacientes en función de los valores del CEA preoperatorio (2 categorías).....	111
<b>Tabla 21.-</b> Comparaciones globales CEA preoperatorio (2 categorías).....	112
<b>Tabla 22.-</b> Valores plasmáticos del Cea 19,9 preoperatorio. ....	113
<b>Tabla 23.-</b> Supervivencia de los pacientes en función de los niveles del antígeno Ca 19,9. ....	113
<b>Tabla 24.-</b> Comparaciones globales Ca 19,9.....	113
<b>Tabla 25.-</b> Supervivencia en función de las localizaciones de las metástasis. ....	116
<b>Tabla 26.-</b> Localización de las metástasis hepáticas.....	117
<b>Tabla 27.-</b> Supervivencia global de la población de estudio. ....	118
<b>Tabla 28.-</b> Supervivencia de los pacientes por año de diagnóstico. ....	119
<b>Tabla 29.-</b> Porcentaje de pacientes por intervalos de años de diagnóstico. ....	120



<b>Tabla 30.-</b> Supervivencia agrupados por intervalos de años de diagnóstico. ....	120
<b>Tabla 31.-</b> Comparaciones globales de supervivencia por intervalos de años.....	121
<b>Tabla 32.-</b> Porcentaje de supervivencia al año, a los tres y cinco años de los pacientes del estudio.....	122
<b>Tabla 33.-</b> Frecuencia de los parámetros TNM en metástasis irresecables. ....	124
<b>Tabla 34.-</b> Niveles plasmáticos de marcadores tumorales en metástasis irresecables. ....	125
<b>Tabla 35.-</b> Afectación hepática, número y localizaciones de LOES irresecables. ....	125
<b>Tabla 36.-</b> Técnica quirúrgica del tumor primario colorrectal.....	126
<b>Tabla 37.-</b> Supervivencia global de pacientes con Metástasis irresecables. ....	128
<b>Tabla 38.-</b> Frecuencia de pacientes con metástasis irresecables en cada intervalo de años de diagnóstico. ....	129
<b>Tabla 39.-</b> Supervivencia de pacientes con metástasis irresecables en función de los intervalos de años de diagnóstico.....	129
<b>Tabla 40.-</b> Comparaciones globales de supervivencia en los intervalos de años.....	130
<b>Tabla 41.-</b> Porcentaje de supervivencia en metástasis irresecables. ....	131
<b>Tabla 42.-</b> Supervivencia en función del parámetro T en metástasis irresecables. ....	131
<b>Tabla 43.-</b> Supervivencia en función del parámetro N en metástasis irresecables.....	132
<b>Tabla 44.-</b> Tratamiento con QT adyuvante en pacientes con metástasis irresecables. .	133
<b>Tabla 45.-</b> Líneas de QT adyuvante en metástasis irresecables. ....	134
<b>Tabla 46.-</b> Efectos secundarios de la QT adyuvante de primera línea. ....	138
<b>Tabla 47.-</b> Media de progresión de las metástasis irresecables.....	139
<b>Tabla 48.-</b> Anova comparación de medias de progresión. ....	141
<b>Tabla 49.-</b> Comparaciones múltiples. Test de Bonferroni. ....	141
<b>Tabla 50.-</b> Frecuencia de los parámetros TNM en pacientes convertidos a resecables. ....	143
<b>Tabla 51.-</b> Niveles plasmáticos de marcadores tumorales en pacientes convertidos a resecables. ....	144
<b>Tabla 52.-</b> Porcentaje de afectación del parénquima hepático. Número y localización de las LOES hepáticas convertidas a resecables. ....	145
<b>Tabla 53.-</b> Técnicas quirúrgicas del tumor primario y de las metástasis en función de los intervalos de años de diagnóstico en pacientes convertidos a resecables. ....	146
<b>Tabla 54.-</b> Supervivencia global en pacientes convertidos a resecables.....	147
<b>Tabla 55.-</b> Fármacos empleados en la QT de conversión. ....	149

<b>Tabla 56.-</b> Respuesta de las metástasis hepáticas a la QT de conversión.....	150
<b>Tabla 57.-</b> QT adyuvante en convertidos a resecables: primera, segunda, tercera y cuarta línea de tratamiento. ....	150
<b>Tabla 58.-</b> Respuesta de las metástasis hepáticas a la QT de primera línea.....	151
<b>Tabla 59.-</b> Efectos secundarios de la QT adyuvante de primera línea.....	152
<b>Tabla 60.-</b> Tiempo medio de progresión de las metástasis hepáticas convertidas a resecables. ....	153
<b>Tabla 61.-</b> Comparación de la supervivencia global en pacientes con metástasis inicialmente irresecables.....	155
<b>Tabla 62.-</b> Comparaciones globales de supervivencia. ....	155
<b>Tabla 63.-</b> Supervivencia al año, a los tres años y a los cinco años en pacientes con metástasis inicialmente irresecables. ....	156
<b>Tabla 64.-</b> Variables con significación estadística. Modelo de regresión de COX.....	161



## ***Glosario de términos y abreviaturas***

---

AC: Adenocarcinoma

ACs: Anticuerpos

AJCC: American Joint Committee on Cancer

Anti- EGFR: Anticuerpos contra el factor de crecimiento epidérmico

Anti- VEGF: Anticuerpos contra el factor de crecimiento del endotelio vascular

ASA: American Society of Anesthesiologists

CM: Carcinoma mucinoso o coloide

CCR: Cáncer Colorrectal

CEA: Antígeno Carcinoembrionario

EC: Ensayo clínico

ECMTG: Grupo Europeo en trabajo de metástasis hepáticas

EMA: European Medicines Agency

EUROCARE: European Cancer Registry based study on survival and care of cancer patients

FDA: Administración de Alimentos y Fármacos de EEUU

FFCD: Federation Francophone de Cancerologie Digestive

HAI: Quimioterapia intraarterial

HTA: Hipertensión arterial

IARC: International Agency for Research on Cancer

IC: Intervalo de confianza

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

PET: Tomografía de emisión de positrones

QT: Quimioterapia

RMN: Resonancia Magnética nuclear

RR: Riesgo relativo

RT: Radioterapia

SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

TC: Tomografía computarizada



## ***RESUMEN***

---



## **1.- INTRODUCCIÓN**

El Cáncer Colorrectal es uno de los más prevalentes en todo el mundo, el 70 % de los casos son esporádicos y la edad es el factor de riesgo más importante. Predomina en el sexo masculino, y la mayor parte son diagnosticados entre los 65 y los 75 años.

El 20 % de los pacientes con CCR debutan con metástasis sincrónicas y en un elevado porcentaje de pacientes la enfermedad metastásica es irresecable. Debido a que en estos casos la resección del tumor primario no se considera curativa, existe en la actualidad falta de consenso en cuanto a cuál sería el tratamiento más adecuado en este grupo de pacientes.

Hay autores que recomiendan la abstención quirúrgica, ya que como la evolución del paciente depende principalmente de la enfermedad metastásica, prefieren optar por la quimioterapia inicialmente; sobre todo, teniendo en cuenta que con los nuevos quimioterápicos combinados se obtienen mayores tasas de respuesta y un aumento de la supervivencia global.

Otros en cambio, consideran que si no se resecta el tumor primario pueden surgir complicaciones que incrementen la morbi-mortalidad, disminuyendo la supervivencia.

Actualmente es imprescindible la creación de un Comité Multidisciplinar que permita estudiar de forma individual a cada paciente y decida cuál es la actitud terapéutica más idónea.

## **2.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:**

La hipótesis del trabajo es analizar si la resección del tumor primario constituye una opción terapéutica conveniente en pacientes con Carcinoma Colorrectal y Metástasis Hepáticas sincrónicas e irresecables.



**Objetivo principal:**

- Estudio y análisis de la morbi-mortalidad y supervivencia de los pacientes con CCR y metástasis hepáticas sincrónicas e irresecables, sometidos a cirugía del tumor primario.

**Objetivos secundarios:**

- Estudio y análisis de la morbi-mortalidad y supervivencia de los pacientes con CCR y metástasis hepáticas sincrónicas convertidas a resecables tras el tratamiento con QT.
- Análisis de las complicaciones postquirúrgicas
- Estudio del tratamiento quimioterápico: respuesta y efectos secundarios
- Análisis de la recidiva, de la progresión de la enfermedad metastásica y de la supervivencia libre de enfermedad.
- Analizar los posibles factores predictivos que puedan influir en la morbi-mortalidad y supervivencia de los pacientes del estudio.

### **3.- MATERIAL Y MÉTODO**

**Diseño:** Estudio observacional descriptivo longitudinal

**Población:** La población de estudio procede de una amplia base de datos compuesta por 1936 pacientes diagnosticados de CCR durante los años 1992 al 2012, y pertenecientes al Servicio de Cirugía del Hospital Clínico San Carlos. De esta base se seleccionaron los pacientes comprendidos dentro del periodo de estudio, del año 2001 al 2012.

**Criterios de selección:**

**Criterios de inclusión:** Fueron incluidos los pacientes de ambos sexos, sin límite de edad, diagnosticados de cáncer de colon o de recto con metástasis hepáticas sincrónicas e inicialmente no resecables al diagnóstico. Fueron sometidos todos ellos a resección del tumor primario en el periodo de tiempo comprendido entre los años del 2001 a 2012.

**Criterios de exclusión:** Quedaron excluidos del estudio todos aquellos pacientes que aun siendo diagnosticados de tumor colorrectal estadio IV, no pertenecían al periodo de estudio, o el tumor primario no fue resecado, o las metástasis hepáticas aparecieron posteriores al diagnóstico o fueron resecables de inicio. Se excluyeron también los pacientes con metástasis en otras localizaciones, si a su vez, no presentaban afectación hepática.

**Tamaño Muestral:** De la base de datos se seleccionaron de forma consecutiva 240 pacientes diagnosticados de CCR estadio IV. De este grupo de pacientes y tras aplicar los criterios de inclusión calculando el tamaño muestral necesario para conseguir resultados estadísticamente significativos, se obtuvo 151 casos que serán analizados en este estudio, (82,1 % con metástasis hepáticas definitivamente irresecables y 17,8 % con metástasis convertidas a resecables).

**Variables del estudio:**

- Datos y aspectos del paciente: sexo, edad media (en años).
- Características del tumor primario colorrectal: localización del tumor, datos histológicos, distribución por sexos, estadificación y extensión tumoral.

- Datos analíticos: marcadores tumorales preoperatorios: CEA y Ca 19,9.
- Datos de supervivencia global de la serie y por intervalos de años de diagnóstico.
- Localización y cuantificación de la enfermedad metastásica: porcentaje de parénquima hepático afectado.
- Variables relacionadas con la cirugía del tumor primario: técnicas quirúrgicas, complicaciones y mortalidad postoperatoria.
- Variables relacionadas con las metástasis hepáticas irresecables: supervivencia global y por intervalos de años de diagnóstico, tiempo de progresión de las metástasis hepáticas.
- Variables relacionadas con las metástasis hepáticas convertidas a resecables: supervivencia global y por intervalos, remisión completa, tiempo de recidiva y progresión de las metástasis, supervivencia libre de enfermedad.
- Variables relacionadas con el tratamiento quimioterápico: fármacos empleados en la QT de conversión y adyuvante, efectos adversos y respuesta al tratamiento.
- Parámetros relacionados con el seguimiento de los pacientes: tiempo en meses desde el diagnóstico hasta el fallecimiento o la última consulta en Febrero del año 2014.
- Variables transformadas: décadas de edad, intervalos de años de diagnóstico, afectación metastásica múltiple.

**Material y método de medida de las variables:** Revisión meticulosa de las historias clínicas del Servicio de Cirugía, Oncología, Paliativos, Anatomía patológica y

Laboratorio clínico, pertenecientes al hospital de referencia. Los datos obtenidos se recogieron de forma codificada en una tabla de Excel para posteriormente realizar el análisis estadístico.

### **Método estadístico:**

**Programa estadístico:** SPSS® en su versión 15 para Windows

En la **estadística descriptiva** se ha empleado como índices de la tendencia central la media aritmética y la desviación estándar, o la mediana y el rango intercuartílico. Para las variables categóricas se utilizaron sus frecuencias absolutas y relativas en tantos por ciento. Como representaciones gráficas se usaron los diagramas de barras o de sectores, y para los estudios de supervivencia, la curva de supervivencia acumulada generada por las tablas de supervivencia.

En la **estadística analítica** se utilizó como medida de asociación entre dos variables categóricas la Chi-cuadrado de Pearson, o la prueba exacta de Fisher si ambas eran dicotómicas, en ese caso, la valoración del efecto se realizó mediante la estimación del riesgo (RP) y su IC al 95%. Se empleó el test F de Snedecor como medida de asociación de variables independientes politómicas y dependientes cuantitativas. Y Las comparaciones múltiples post hoc mediante el test de Bonferroni

El estudio de supervivencia se efectuó mediante el método de Kaplan Meier, se hizo un análisis de riesgos proporcionales de Cox mediante las OR y la precisión con su intervalo de confianza del 95%. Como grado de significación estadística se consideró un valor de  $p < 0,05$ .

#### **4.- RESULTADOS**

De los 151 pacientes que componen el estudio 56,3 % son varones y 43,7 % mujeres; con una edad media de 68,66 años (DT: 11,39). La mayor parte de los pacientes, un 37,7%, se diagnosticaron en la década de 71 a 80 años.

La localización más frecuente del tumor primario colorrectal fue en recto, un 36,4%, seguido por la localización en sigma, un 29,8%. Los tumores primarios situados en ciego predominan más en mujeres que en hombres (18,2% versus 5,9%). Los hombres presentan un 67 % menos riesgo de padecer un tumor en ciego, con una  $p=0,012$  y un IC 95% (12%-87,3%).

La mayoría de los tumores colorrectales pertenecían al tipo histológico Adenocarcinoma intestinal (84,7%) y fueron bien diferenciados en el 51,7%. En cuanto a la estadificación TNM, un 75,5% de los tumores fueron T3 y un 18,5 % T4. La mayor parte presentaron afectación ganglionar N2 (62,5%) y en un 18 % de los pacientes no se encontró ningún ganglio afectado. Se halló que el 60 % de los casos eran M1a (afectación exclusiva hepática) y el resto tenían metástasis en varias localizaciones además de la hepática.

Los pacientes asintomáticos al diagnóstico fueron escasamente un 5,3 % y el resto debutaron con síntomas, siendo los más frecuentes, la rectorragia con un 32,5% y el dolor abdominal un 20 %. La supervivencia global fue mayor en los asintomáticos que en los sintomáticos (27,8 meses versus 14 meses), pero sin significación estadística.

Los pacientes del estudio presentaron niveles preoperatorios del marcador tumoral CEA mayores de 10 ng/dl en un 74,3 %, y tuvieron una supervivencia global de 14 meses; comparado con el 16,7 % de los pacientes que debutaron con niveles normales del marcador menores a 5 ng/dl), con una supervivencia de 27 meses. Esta diferencia en

las supervivencias presentó significación estadística  $p=0,041$ . El 9% de los casos tenían un valor del CEA preoperatorio dentro del intervalo de 5 ng/dl a 9,99 ng/dl y mostraron una supervivencia global de 25,7 meses.

La supervivencia global de la serie fue de 14,2 meses (IC 95%: 8,84-19,61), con una tasa de supervivencia a los 3 años del 19 % y a los 5 años del 17 %. Los pacientes que fueron diagnosticados durante los años del 2008 al 2012 alcanzaron una mediana de supervivencia mayor que los diagnosticados durante los años del 2001 al 2004, (19,6 meses versus 7 meses). La diferencia de supervivencia entre ambos, con significación estadística  $p=0,007$ , fue de 7 meses a favor del último intervalo de años.

En este estudio 124 pacientes (82,1 %) presentaron metástasis hepáticas definitivamente irresecables. La mayor parte de ellos 45,2 % mostraban una afectación del parénquima hepático mayor del 50 al 75 % y metástasis múltiples distribuidas en ambos lóbulos.

Todos ellos fueron operados de su tumor primario colorrectal. Las complicaciones tras la cirugía se dividieron en médicas y quirúrgicas. Las primeras aparecieron en un 8,1% de los pacientes, siendo la más frecuente la infección de orina con un 2,5 %; las quirúrgicas se mostraron en un 43,3 %, donde la más frecuente fue la infección de la herida quirúrgica (15%). Un 8,3 % de los pacientes tuvieron que ser reintervenidos por complicaciones graves. La mortalidad postoperatoria fue también de un 8,3 %.

La supervivencia global de los pacientes definitivamente irresecables fue de 12 meses (IC 95%: 10,45-13,48); las tasas de supervivencia fueron a los tres años del 11 % y a los cinco años del 5 %. También en este grupo la supervivencia global fue mayor en los últimos años que en los primeros (14,3 meses versus 6,6 meses), con significación estadística  $p=0,010$ .

El tiempo medio de progresión de las metástasis hepáticas fue de 6 meses, teniendo su máximo nivel a los 3-6 meses (33,6%) y a los 7- 12 meses (27,5%). La mediana de progresión de la enfermedad durante los años del 2001 al 2004 es de 3,5 meses, durante el 2005 al 2007 de 5 meses y durante el 2008 al 2012 de 8 meses. La diferencia de medias de progresión entre los primeros años y los últimos es de 4,5 mes, presentando significación estadística  $p=0,009$ .

Los pacientes con metástasis hepáticas convertidas a resecables, tras la QT de conversión, lo constituyen un 17,8 % del total (27 pacientes). Presentaban en un 81 % de los casos una afectación menor del 50% del parénquima hepático. La cirugía de las metástasis se realizó de forma secuencial. Las complicaciones debidas a la cirugía ocurrieron en un 44,4 % de los casos y no hubo mortalidad postoperatoria.

La supervivencia global de este grupo de pacientes es de 68,23 meses (IC 95 %: 5,28-131,18); a los 3 años sobreviven un 55 % y a los 5 años un 44 %. La mediana de progresión de las metástasis fue de 17 meses. Tras la QT y la cirugía de las metástasis, siete de los pacientes consigue la remisión completa; y en ellos, la supervivencia libre de enfermedad fue del 100 % a los 44 meses (3,7 años,) con una mediana de tiempo de seguimiento de 52 meses.

Tas el análisis multivariante se han encontrado cinco factores predictivos de mortalidad: la edad mayor de 70 años (OR 2,48; IC 95%: 1,145- 5,393.  $p: 0,021$ ); diagnóstico de la enfermedad durante los años del 2001 al 2004 (OR 3,65; IC 95%: 1,700 – 7,836.  $p= 0,001$ ); metástasis hepáticas irresecables al diagnóstico (OR: 6,358; IC 95%: 2,795-14,464  $p< 0,001$ ); niveles del CEA preoperatorios mayores de 10ng/dl (OR: 3,884; IC 95 %: 1,720-8,772.  $p= 0,001$ ); y síntomas graves al inicio, obstrucción intestinal (OR: 4,740; IC 95%: 1,315-17,093  $p=0,017$ ) y abscesos por complicaciones en los tumores de recto

(OR: 18,402; IC 95%: 1,575-214,956.  $p = 0,020$ ). Sin embargo, el sexo femenino fue factor protector de supervivencia (OR: 0,565; IC 95%: 0,344-0,926.  $p = 0,024$ ).

## 5.- CONCLUSIONES

1. La supervivencia global de los pacientes con metástasis irresecables pero con resección de su tumor primario, fue de 14,2 meses. La mediana de supervivencia es mayor en los últimos años del estudio, del 2008 al 2012, respecto a los primeros, del 2001 al 2004; con una diferencia entre ambos estadísticamente significativa de 12,6 meses.
2. La utilización de la QT adyuvante de última generación en pacientes con metástasis irresecables ha permitido aumentar, no solo la supervivencia global, sino también el periodo de estabilidad de la enfermedad metastásica.
3. La resección del tumor primario, evitando las complicaciones derivadas de su progresión, junto al tratamiento quimioterápico de conversión, han facilitado la cirugía de metástasis inicialmente no resecables en un 17,4 % de los pacientes.
4. Los pacientes con metástasis convertidas a resecables presentaron una supervivencia global de hasta 5,7 años, con un tiempo medio de progresión de las metástasis de diecisiete meses.
5. En los casos que se consiguió la remisión completa tras el tratamiento con QT y la cirugía de rescate, al menos a los cuatro años la supervivencia libre de enfermedad fue del 100%.
6. En el análisis multivariado se obtuvo seis factores predictivos que influyeron negativamente en la supervivencia de los pacientes del estudio: sexo masculino, la edad mayor de setenta años, los valores preoperatorios del CEA mayores de 10



ng/dl, diagnóstico de la enfermedad durante los años del 2001 al 2004, las metástasis hepáticas irresecables al diagnóstico y debutar con síntomas graves por complicación del tumor primario.

## ***SUMMARY***

---



## **1.- INTRODUCTION**

Colorectal cancer is one of the most prevalent in the world, 70% of the cases are sporadic and age is the most important risk factor. It predominates more in males and most are diagnosed between 65 and 75 years.

Twenty percent of the patients with CRC have a history of synchronous metastases, and in a high percentage of patients the metastatic disease is unresectable. Because in these cases resection of the primary tumor is not considered curative, there is currently a lack of consensus as to what would be the most appropriate treatment in this group of patients.

There are authors who recommend surgical abstention, since as the patient's evolution depends mainly on metastatic disease, they prefer to opt for chemotherapy initially; especially considering that the new combined therapies result in higher response rates and increased overall survival.

Others, however, consider that if the primary tumor does not dry out, complications can arise that increase morbi-mortality, decreasing survival.

Today it is imperative to create a Multidisciplinary Committee that allows individual study of each patient and decides the most appropriate therapeutic attitude.

## **2.- ASSUMPTIONS AND OBJECTIVES**

The work hypothesis is to analyze whether resection of the primary tumor is a convenient therapeutic option in patients with synchronous and unresectable hepatic Colorectal and Metastasis-Hepatic Carcinoma.

**Main goal:**

- Study and analysis of morbidity and mortality and survival of patients with CRC and synchronous and unresectable hepatic metastases, submitted to primary tumor surgery

**Secondary objectives:**

- Study and analysis of morbidity-mortality and survival of patients with CRC and synchronous hepatic metastases converted to resectable after treatment with QT.
- Analysis of surgical complications
- Study of chemotherapy treatment: response and side effects
- Analysis of relapse, progression of metastatic disease and disease-free survival.
- Analyze possible predictive factors that may influence morbi-mortality and survival of study patients

### **3.- MATERIAL AND METHOD**

**Design:** A descriptive longitudinal observational study

**Population:** The study population comes from an extensive database composed of 1936 patients diagnosed with RCC during the years 1992 to 2012 and belonging to the Surgery Service of the Hospital Clínico San Carlos. From this base, the patients included within the study period from 2001 to 2012 were selected.

**Selection criteria:**

**Inclusion criteria:** Patients of both sexes, with no age limit, were diagnosed of colon or rectal cancer with synchronous liver metastases and initially unresectable at diagnosis. They were all submitted to resection of the primary tumor in the period of time between the years 2001 to 2012.

**Exclusion criteria:** None of the patients who were diagnosed with colorectal tumor stage IV, did not belong to the study period, or the primary tumor was not resected or the liver metastases appeared after diagnosis or were resectable at baseline. Patients with metastases in other locations were also excluded, if at the same time, they did not present hepatic affectation.

**Sample size:** From the database, 240 consecutive patients diagnosed during the study period of CRC stage IV were consecutively selected. From this group of patients and after applying the inclusion criteria calculating the sample size necessary to achieve statistically significant results, we obtained 151 cases that will be analyzed in this study, (82.1% with definitively unresectable hepatic metastases and 17.8% with metastases converted to resectables).

**Study variables:**

- Patient data and aspects: sex, average age (in years).
- Characteristics of the primary colorectal tumor: tumor location, histological findings, distribution by sex, staging and tumor extension.
- Analytical data: preoperative tumor markers: CEA and Ca 19,9.

- Overall survival data for the series and for intervals of years of diagnosis.
- Location and quantification of metastatic disease: percentage of affected liver parenchyma.
- Variables related to surgery of the primary tumor: surgical techniques, complications and postoperative mortality.
- Variables related to unresectable hepatic metastases: global survival and intervals of years of diagnosis, time of progression of liver metastases.
- Variables related to liver metastases converted to dry: global and interval survival, complete remission, relapse time and progression of metastases, disease-free survival.
- Variables related to chemotherapy treatment: drugs used in conversion and adjuvant QT, adverse effects and response to treatment.
- Parameters related to patient follow-up: time in months from diagnosis to death or the last consultation in February of the year 2014.
- Transformed variables: decades of age, intervals of years of diagnosis, multiple metastatic involvement.

**Material and method of measurement of the variables:** Meticulous review of the clinical histories of the Service of Surgery, Oncology, Palliatives, pathological Anatomy and Clinical Laboratory, belonging to the reference hospital. The data obtained were collected in a coded form in an Excel table for subsequent statistical analysis.

### **Statistical method:**

**Statistical program:** SPSS® in its version 15 for Windows

In the **descriptive statistics** the arithmetic mean and the standard deviation, or the median and the interquartile range, have been used as indicators of the central tendency. For the categorical variables, their absolute and relative frequencies were used in so many percent. As graphic representations, the bar or sector diagrams were used, and for survival studies, the cumulative survival curve generated by the survival tables.

In the **analytical statistic**, Pearson's Chi-square was used as a measure of association between the two categorical variables, or Fisher's exact test if both were dichotomous, in which case the effect was assessed by the risk estimate (RP) And its 95% CI. The Snedecor test F was used as a measure of the association of independent variables and quantitative dependent variables. Y Post-hoc multiple comparisons using the Bonferroni test

The survival study was performed using the Kaplan Meier method, a Cox proportional hazards analysis was performed using the ORs and accuracy with its 95% confidence interval. A value of  $p < 0.05$  was considered as degree of statistical significance.

#### **4.- RESULTS**

Of the 151 patients in the study, 56.3% were men and 43.7% were women; With a mean age of 68.66 years (DT: 11.39). Most patients, 37.7%, were diagnosed in the 71 to 80 years.

The most frequent location of the primary colorectal tumor was rectum, 36.4%, followed by the sigma location, 29.8%. Primary tumors located in the cecum predominate more in women than in men (18.2% versus 5.9%). Men had a 67% lower risk of developing a tumor in the cecum with  $p = 0.012$  and 95% CI (12% -87.3%).



Most of the colorectal tumors belonged to the histological type Adenocarcinoma intestinal (84.7%) and were well differentiated in 51.7%. Regarding TNM staging, 75.5% of the tumors were T3 and 18.5% T4. Most of them had N2 node involvement (62.5%) and no affected node was found in 18% of the patients. It was found that 60% of the cases were M1a (exclusive hepatic involvement) and the rest had metastases in several locations besides hepatic

Asymptomatic patients at diagnosis were scarcely 5.3% and the rest had symptoms, with the most frequent being rectal bleeding with 32.5% and abdominal pain 20%. Overall survival was greater in the asymptomatic than in the symptomatic (27.8 versus 14 months), but without statistical significance.

Patients in the study had preoperative levels of tumor marker CEA greater than 10 ng/dl in 74.3%, and had an overall survival of 14 months; compared with 16.7% of patients who had normal levels of the marker (<5 ng / dl), with a survival of 27 months. This difference in survival rates presented statistical significance  $p = 0.041$ . 9% of cases had preoperative CEA values in the range of 5 ng / dl to 9.99 ng / dl and showed an overall survival of 25.7 months.

The overall survival of the series was 14.2 months (95% CI: 8.84-19.61), with a 3-year survival rate of 19% and a 5-year survival rate of 17%. Patients who were diagnosed during the years 2008 to 2012 achieved a median survival greater than those diagnosed during the years 2001 to 2004, (19.6 months versus 7 months). The difference in survival between the two, with statistical significance  $p = 0.007$ , was 7 months in favor of the last interval of years.

In this study, 124 patients (82.1%) had definitive unresectable hepatic metastases. Most of them 45.2% showed an affectation greater than 50 to 75% of the hepatic parenchyma and multiple metastases distributed in both lobes.

All of them were operated on for their primary colorectal tumor. The complications after surgery were divided into medical and surgical. The former appeared in 8.1% of the patients, being the most frequent the infection of urine with 2.5%; The surgical ones were shown in 43.3%, where the most frequent was surgical wound infection (15%). 8.3% of the patients had to be reintervened for serious complications. Postoperative mortality was also 8.3%.

The overall survival of permanently unresectable patients was 12 months (95% CI: 10.45-13.48); survival rates were 11% at 3 years and 5% at 5%. Also in this group, overall survival was higher in the last years than in the first (14.3 months versus 6.6 months), with statistical significance  $p = 0.010$ .

The mean time to progression of liver metastases was 6 months, with the highest level at 3-6 months (33.6%) and at 7-12 months (27.5%). The median progression of the disease during the years 2001 to 2004 is 3.5 months, from 2005 to 2007 from 5 months and from 2008 to 2012 from 8 months. The difference in means of progression between the first and last years is 4.5 months, presenting statistical significance  $p = 0,009$ .

Patients with hepatic metastases converted to resectable, after conversion QT, constitute 17.8% of the total (27 patients). They presented in 81% of the cases an affection less than 50% of the hepatic parenchyma. Surgery of the metastases was performed sequentially. Complications due to surgery occurred in 44.4% of the cases and there was no postoperative mortality.

The overall survival of this group of patients is 68.23 months (95% CI: 5.28-131.18); At 3 years they survive 55% and at 5 years 44%. The median prognosis of metastases was 17 months. After QT and metastasis surgery, seven of the patients achieve complete remission; and in them, disease-free survival was 100% at 44 months (3.7 years) with a median follow-up time of 52 months.

In the multivariate analysis, five predictors of mortality were found: age > 70 years (OR 2.48, 95% CI: 1.145-5.393, p 0.021); Diagnosis of the disease during the years 2001 to 2004 (OR 3.65, 95% CI: 1.700 - 7.836, p = 0.001); Unresectable hepatic metastases at diagnosis (OR: 6,358; 95% CI: 2,795-14,464 p <0.001); Preoperative CEA levels > 10ng / dl (OR: 3.844; 95% CI: 1.720-8.772, p = 0.001); And severe symptoms at baseline, intestinal obstruction (OR: 4.740, 95% CI: 1.315-17.093 p = 0.017) and abscesses due to complications in rectal tumors (OR: 18,402, 95% CI: 1,575-214,956, p = 0.020) . However, the female sex was protective factor of survival (OR: 0.565, 95% CI: 0.344-0.926, p = 0.024).

## **5.- CONCLUSIONS**

1. The overall survival of patients with unresectable metastases but with resection of their primary tumor was 14.2 months. The median survival is higher in the last years of the study, from 2008 to 2012, compared to the first, from 2001 to 2004; With a statistically significant difference of 12.6 months.
2. The use of state-of-the-art adjuvant QT in patients with unresectable metastasis has allowed to increase not only overall survival but also the stability period of metastatic disease.

3. Resection of the primary tumor, avoiding the complications derived from its progression, together with the chemotherapy treatment of conversion, facilitated the surgery of initially unresectable metastases in 17.4% of the patients.
4. Patients with metastases converted to resectables had an overall survival of up to 5.7 years, with a median time to progression of the seventeen-month metastases.
5. In cases where complete remission was achieved after QT treatment and rescue surgery, disease-free survival was at least 100% for at least four years.
6. In the multivariate analysis, we obtained six predictive factors that negatively influenced the survival of the study patients: male sex, age over seventy, CEA preoperative values greater than 10 ng / dl, diagnosis of the disease during The years 2001 to 2004, hepatic metastases unresectable at diagnosis and debuted with severe symptoms due to complications of the primary tumor.



## ***I. INTRODUCCIÓN***

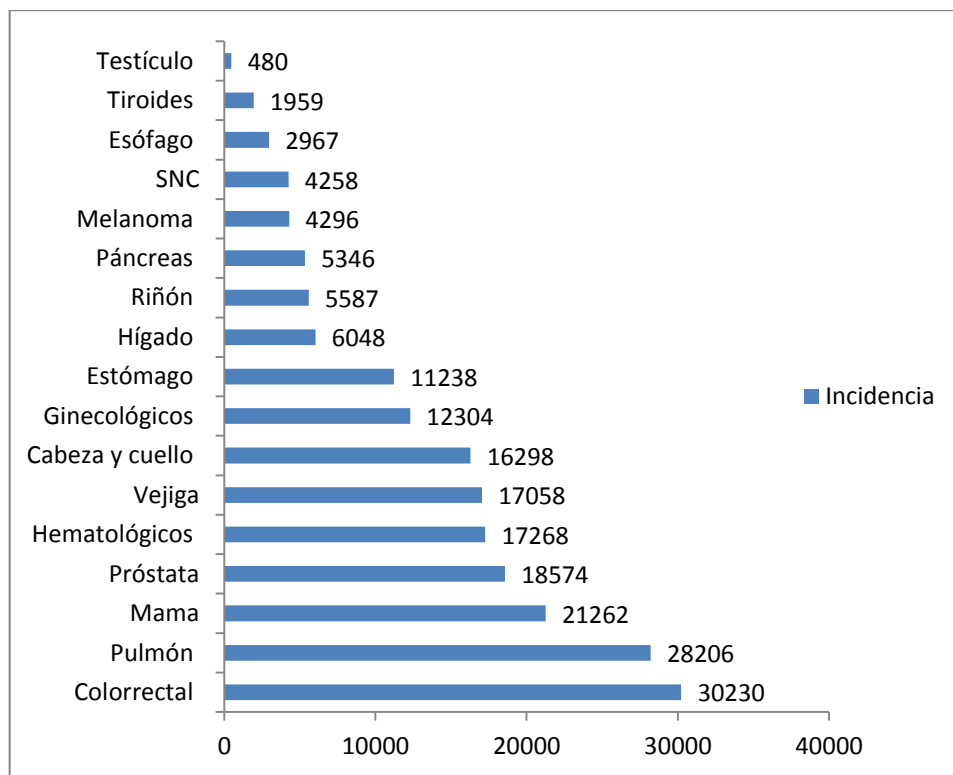
---



## 1.- Epidemiología del Cáncer Colorrectal en España.

A nivel mundial el Cáncer Colorrectal (CCR) es el tercero más prevalente, después de los tumores de pulmón y de mama; y uno de los presenta una mortalidad más elevada. Casi el 60 % de los casos se diagnostican en países desarrollados, siendo Europa la región con las tasas más altas, tanto en incidencia como en mortalidad<sup>1</sup>.

Se han publicado por la *SEOM* (Sociedad Española de Oncología Médica), la incidencia de los distintos tumores en España en el año 2012 y la estimación para el año 2015, basado en los datos obtenidos del proyecto Globocan 2012 e incluido en la *International Agency for Research on Cancer* (IARC), organismo especializado en el estudio del cáncer para la Organización Mundial de la Salud (*Figura 1*).



**Figura 1.-** Estimación de la incidencia anual del cáncer en España por tipo de tumor en el año 2015. Datos publicados por SEOM (Globocan 2012) <sup>1</sup>.



Según el proyecto Globocan, la incidencia de cáncer en España en el año 2012 fue de 215.534 casos, con una tasa estandarizada por edad de 215,5 casos por 100.000 habitantes por año; el riesgo de presentar una enfermedad oncológica antes de los 75 años es de 25,1 %<sup>2</sup>.

En la estimación para el año 2015, el CCR ocupa el mayor puesto en pico de incidencia, 30.230 casos por 100.000 habitantes, comparado con el resto de cánceres en nuestro país (*Figura 1*).

En España, la evolución temporal de este cáncer ha sido de un aumento constante, sobre todo en los hombres, este aumento de la incidencia, se piensa que es debido fundamentalmente a la influencia de los factores de riesgo<sup>3</sup>. Como en la mayoría de cánceres, la edad es el principal factor de riesgo no modificable de cáncer de colon y recto. Más del 90% de casos son diagnosticados en personas mayores de 50 años, con un pico máximo a los 70 años<sup>4</sup>.

En cuanto a la distribución por sexos, en los varones el CCR es el tercero en frecuencia, detrás del cáncer de pulmón y de próstata; en las mujeres, es el segundo más frecuente detrás del de mama. Sin embargo, si se tienen en cuenta ambos sexos, el cáncer con mayor incidencia es el colorrectal (*Tabla 1*).

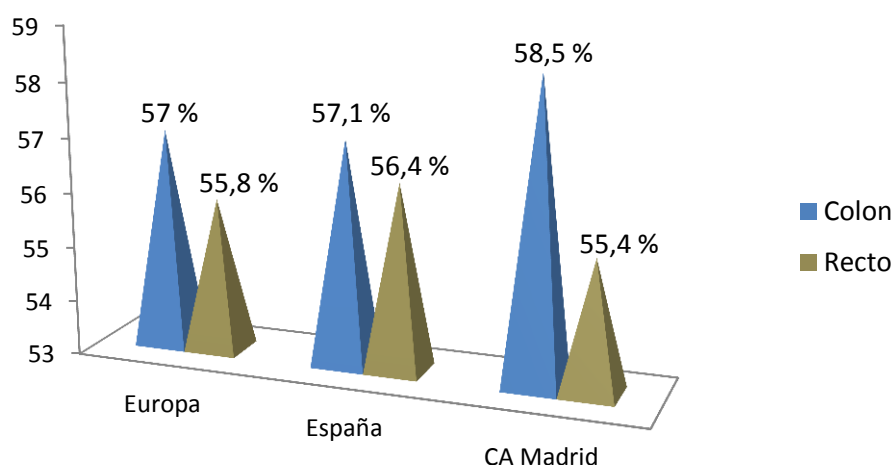
**Tabla 1.-** Tipos de tumores más frecuentes distribuidos por sexos. Datos publicados por SEOM<sup>1</sup>.

	Varón	Mujer	Ambos sexos
1º	Próstata	Mama	Colorrectal
2º	Pulmón	Colorrectal	Próstata
3º	Colorrectal	Útero	Pulmón
4º	Vejiga	Pulmón	Mama
5º	Estómago	Ovario	Vejiga

El proyecto *EUROCARE* (*European Cancer Registry based study on survival and care of cancer patients*), es el estudio de base poblacional más amplio de Europa, que proporciona estimaciones de la supervivencia de cáncer en nuestro continente <sup>1</sup>.

En el informe más reciente, el *EUROCARE-5* <sup>5</sup>, se analizaron datos de 9 millones de casos de cáncer en adultos diagnosticados en el periodo de años del 2000 al 2007, con un seguimiento de los pacientes hasta el año 2008, estos datos procedían de registros de cánceres de una base poblacional de 29 países europeos con criterios de calidad estandarizados. En este estudio, el cáncer de colon se encuentra en la vigésima posición en cuanto a los tumores de mejor supervivencia y el cáncer de recto en la vigesimotercera, con una supervivencia a los cinco años para cáncer de colon del 57 % y para el de recto del 55,8 %.

En España, según el informe *EUROCARE-5*, la supervivencia media a los cinco años estandarizada por edad para el cáncer de colon es del 57,1% y para el cáncer de recto del 56,4%, lo que indica que nos encontramos en la media Europea.



**Figura 2.-** Supervivencia a los 5 años del CCR en España y en la CA de Madrid, comparados con la Unión Europea. Datos publicados por Eurocare 5 <sup>5</sup>.

Los datos obtenidos en la Comunidad Autónoma de Madrid reflejan porcentajes similares de supervivencia a los cinco años, tanto en los tumores de colon como de recto, con respecto al resto de España y a Europa (*Figura 2*).

En el informe *Globocan* del año 2012 <sup>2</sup>, la mortalidad anual por CCR fue de 14700 casos un 14,3 %, con una tasa estandarizada por edad de 12,3 casos por 100.000 habitantes y por año.

En los varones, la mortalidad por CCR (8742 casos /anual) ocupa el segundo lugar después del cáncer de pulmón. En las mujeres, el tumor con mayor mortalidad, según el informe *Globocan*, sigue siendo el cáncer de mama y el CCR al igual que en los varones ocupa el segundo lugar con 5958 casos al año <sup>6</sup> (*Tabla 2*).

**Tabla 2.- Mortalidad anual de CCR distribuidos por sexos** <sup>6</sup>

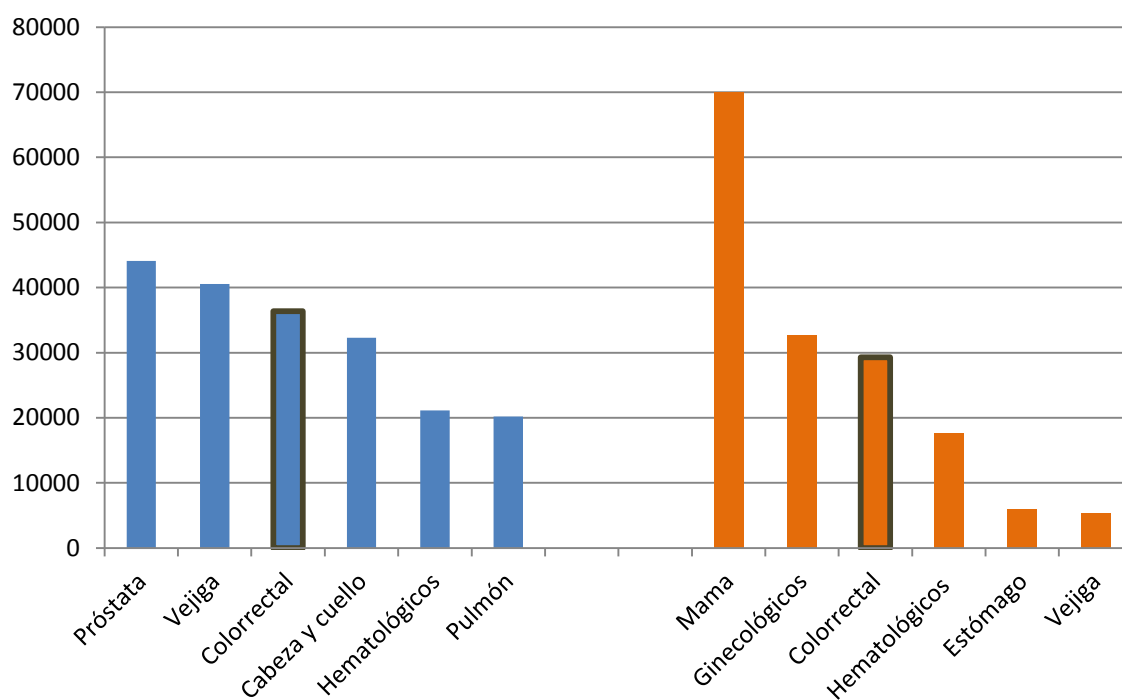
	Mortalidad	Porcentaje	ASR (W)*
Varón	8742	13,7 %	17,1
Mujer	5958	15,2 %	8,4

\*Tasa estandarizada por edad /100.000 habit/año.

Sin embargo, las tasas de mortalidad han disminuido drásticamente en los países occidentales, en gran parte como resultado de un mejor tratamiento y una mayor sensibilización y detección precoz.

La prevalencia del cáncer se estima al año, a los tres y a los 5 años y se encuentra determinada por la supervivencia, siendo más elevada en los tumores que poseen supervivencias más altas. En nuestro país, la prevalencia a los 5 años del total de los cánceres es de 449.118 casos; el más prevalente es el de mama con 104.210 casos, seguido del colorrectal con 65.658 habitantes <sup>2</sup>.

Si se distribuyen por sexos, en varones, el cáncer colorrectal es el tercero en prevalencia después de los tumores de próstata y de vejiga; en mujeres, también el cáncer colorrectal es el tercero más prevalente después del de mama y de los tumores ginecológicos (Figura 3).



**Figura 3.-** Prevalencia en España a los cinco años de los principales cánceres distribuidos por sexos. Datos publicados por SEOM (Globocan 2012)<sup>2</sup>.

## 2.- Generalidades sobre el Cáncer Colorrectal .

### 2.1.- Tipos histológicos.

El CCR está constituido no sólo por un tipo histológico de tumor, sino por diferentes tipos y subtipos moleculares. Se considera que su conocimiento es primordial, ya que en parte, son los responsables de las diferentes respuestas al tratamiento y hay que tenerlos en cuenta a la hora de elegir el tratamiento más óptimo<sup>7</sup>.

En el estudio microscópico, el *Adenocarcinoma* (AC) constituye la forma habitual de la neoplasia maligna del epitelio glandular colónico; un 90 a 95 % de los pacientes con tumores colorrectales presentan este tipo histológico.

El segundo en frecuencia es el subtipo *Carcinoma mucinoso o coloide* (CM) que se presenta en un 10 % de los pacientes con CCR. Como características principales hay que señalar su mayor predisposición por localizarse en el colon derecho (55-60 %), contener la mayor tasa de inestabilidad de microsatélites (MSI) y que sus metástasis suelen afectar a varios órganos, sobre todo el peritoneo<sup>8</sup>.

Comparando ambos tipos histológicos, se ha considerado tradicionalmente que el CM presentaba peor pronóstico y supervivencia que el AC, aunque en los últimos estudios al respecto, los autores no han encontrado diferencias significativas en la supervivencia global de ambos tipos<sup>9,10,11</sup>, especialmente si se consigue una resección R0<sup>12</sup>.

Otros tipos histológicos de menor frecuencia son: *Carcinoma en Anillo de Sello*, *Carcinoma Neuroendocrino*, *Carcinoma Adenoescamoso*, *Carcinoma Medular*, *Carcinoma Micropapilar* y el *Carcinoma Serrato*; todos estos subtipos excepto el C Medular, presentan peor pronóstico y menores tasas de supervivencia que el AC<sup>7,13, 14, 15</sup>.

## 2.2.- Clasificación TNM y estadios tumorales

La estadificación de los tumores se establece de acuerdo con el sistema TNM publicado por la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*); la revisión más reciente, corresponde a la 7ª edición aprobada para los cánceres diagnosticados a partir del 1 de Enero del año 2010<sup>16</sup> (Tabla 3).

**Tabla 3.- Estadificación TNM para tumores colorrectales. AJCC 7ª edición**<sup>16</sup>

Tumor Primario ( T )			Gánglios linfáticos regionales ( N )	
Tx	Tumor primario no puede evaluarse		Nx	Gánglios linfáticos no pueden ser evaluados
T0	No hay evidencia de tumor primario		N0	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales
Tis	Carcinoma insitu intraepitelial o invasión de la lámina propia		N1	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos regionales
T1	Tumor invade la submucosa		N1a	Metástasis en 1 ganglio linfático regional
T2	Tumor invade la muscular propia		N1b	Metástasis en 2-3 ganglios linfáticos regionales
T3	Tumor invade a través de la capa muscular propia, dentro de los tejidos pericolicorrectales		N1c	Depósitos del tumor en la subserosa, mesenterio, pericólica o perirrectal, sin metástasis regionales
T4a	Tumor invade la superficie del peritoneo visceral		N2	Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales
T4b	El tumor invade directamente o se adhiere a otros órganos o estructuras		N2a	Metástasis en 4-6 ganglios linfáticos regionales.
			N2b	Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales
Metástasis a distancia ( M )				
M0	No metástasis a distancia			
M1	Metástasis a distancia	M1a	Metástasis limitado a un solo órgano o sitio	
		M1b	Metástasis en más de 1 órgano y /o zona o peritoneo	

Esta última actualización (Tabla 3), implica nuevas aportaciones en los distintos estadios y concretamente en el estadio IV introduce dos subcategorías en el parámetro M: los M1a y los M1b. Esta distinción tiene implicaciones prácticas, ya que, se ha visto en distintos estudios que los pacientes catalogados como M1a gozan de una mejor

supervivencia y pronóstico en comparación con los M1b, lo que conlleva actitudes terapéuticas diferentes en estos dos grupos<sup>17,18,19,20</sup>.

A continuación, se expone la clasificación por estadios del CCR (en función de los parámetros TNM); esta clasificación posee una gran importancia en la práctica clínica, ya que permite agrupar a los pacientes que tienen un pronóstico similar y se les aplican tratamientos similares.

**Tabla 4.- Estadios del Cáncer Colorrectal**<sup>16</sup>

Estadio 0	Tis N0 M0
Estadio I	T1 N0 M0 / T2 N0 M0
Estadio II A	T3 N0 M0
Estadio II B	T4a N0 M0
Estadio III A	T1-T2 N1-N1c M0 / T1 N2a M0
Estadio III B	T3-T4a N1-N1c M0 / T2-T3 N2a M0 / T1-T2 N2b M0
Estadio III C	T4a N2a M0 / T3-T4a N2b M0 / T4b N1-N2 M0
Estadio IV A	Cualquier T, Cualquier N, M1a
Estadio IV B	Cualquier T, Cualquier N, M1b

Aparte del estadio evolutivo del tumor existen otros factores que también influyen en el pronóstico, como son: la edad del paciente (debut antes de los 40 años o después de los 70 años), síntomas al diagnóstico de obstrucción o perforación, grado de diferenciación del tumor, afectación linfo-vascular o perineural, elevación plasmática del CEA y factores moleculares de mal pronóstico<sup>19,21,22,23</sup>.

### 2.3.- Diagnóstico del Cáncer Colorrectal

Para llegar a un correcto diagnóstico del cáncer colorrectal, aparte de realizar una historia clínica detallada y una completa exploración física, es importante alcanzar una correcta valoración tanto de la enfermedad localizada como de una posible afectación loco-regional o diseminación a distancia; además, es necesario complementar el estudio con el análisis de parámetros analíticos, principalmente los marcadores tumorales.

Dentro de estos biomarcadores los que son más determinantes en el CCR son: el **Antígeno carcinoembrionario** (CEA) y el **Antígeno carbohidrato** (Ca 19,9). Ambos presentan una limitación importante en pacientes asintomáticos, ya que, no poseen una suficiente sensibilidad ni especificidad para detectar tumores pequeños ni neoplasias en etapas iniciales<sup>24,25,26</sup>.

La principal recomendación para el uso del marcador CEA es predecir el pronóstico y descartar la propagación de la enfermedad<sup>25,27</sup>. Se estima que se encuentra elevado en sangre en un 50 % de los pacientes con afectación ganglionar y en un 75 % si poseen metástasis a distancia<sup>28,29,30</sup>. Hay autores que han encontrado una relación entre la elevación del CEA durante el postoperatorio y la recidiva tumoral, de ahí que se recomienda la determinación seriada de dicho marcador durante la terapia sistémica<sup>25,31</sup>.

En cuanto al marcador Ca 19,9, existen trabajos publicados donde se ha evidenciado una relación entre sus niveles elevados y la existencia de metástasis y una evolución más desfavorable, comparado con los pacientes que debutan con niveles normales de dicho marcador<sup>32,33</sup>.



No obstante, permanentemente se están actualizando biomarcadores, apenas desarrollados, pero que indudablemente posibilitarán más adecuadas decisiones en el tratamiento del CCR<sup>34</sup>. La posibilidad de la “biopsia líquida” es otra de las opciones más estimulantes en la actualidad, ya que, es un método rápido y simplificado para la determinación del estado de mutación RAS (KRAS y NAS)<sup>35,36</sup> en tumores.

Tras un diagnóstico de sospecha de la existencia de un tumor colorrectal, se dispone de varias técnicas para confirmarlo y estudiar su extensión.

La **colonoscopia** es la prueba diagnóstica más precisa y versátil para el CCR, ya que puede localizar y biopsiar lesiones en todo el intestino grueso, extirpar pólipos y detectar neoplasias sincrónicas, que se producen del 3 al 5 % de los pacientes<sup>37,38,39</sup>.

Si la colonoscopia se ha realizado de forma incompleta la **colonografía por TC** es altamente sensible para la detección de los tumores colorrectales<sup>40</sup>; aunque presenta el inconveniente, de no poder realizar biopsias ni extirpar pólipos y que los pacientes no pueden presentar clínica de obstrucción intestinal, en tal caso, la realización de una exploración mediante TC es una buena alternativa a la TC colonografía<sup>41,42</sup>.

Otra opción diagnóstica es la **cápsula endoscópica** de colon, recientemente aprobada por la *European Medicines Agency* (EMA) y por la *Administración de Alimentos y Fármacos de EEUU* (FDA); se puede considerar su uso en pacientes con colonoscopia incompleta y que carecen de obstrucción intestinal<sup>43</sup>.

El **enema de bario** es otra prueba radiológica empleada en pacientes con síntomas sugestivos de tumores colorrectales; sin embargo, el rendimiento diagnóstico del enema opaco de doble contraste usado sólo o asociado a la sigmoidoscopia flexible, es menor que el TC colonografía o la colonoscopia<sup>44</sup>.

### 2.3.1.- Estudio de extensión del CCR

Para la estadificación clínica preoperatoria se emplean diversos estudios radiológicos y dependiendo de los hallazgos encontrados, se puede modificar la planificación quirúrgica.

El **TC abomino-pélvico** puede mostrar la extensión regional del tumor, la afectación linfática y las metástasis a distancia, además, de las complicaciones relacionadas con dicho tumor (obstrucción, perforación, fístulas). La mayor sensibilidad del TC (75-87 %) es para la detección de la enfermedad metastásica; en cuanto a la detección de los ganglios linfáticos malignos el TC presenta mayor rendimiento diagnóstico si el tumor es de localización rectal<sup>45</sup>. Su principal limitación es la baja sensibilidad que tiene para detectar implantes peritoneales de pequeño tamaño<sup>46</sup>.

La **RMN hepática** para muchos autores constituye el estudio de imagen principal para la evaluación de las metástasis hepáticas, sobre todo, en pacientes que no han recibido previamente tratamiento. Sin embargo, los escáneres de TC de nueva generación y el uso de imágenes de triple fase durante la administración de contraste, ha mejorado la sensibilidad de la TC para la detección de lesiones hepáticas y en la práctica actual, la RMN se reserva para aquellos pacientes donde es necesario definir con mayor precisión la carga tumoral hepática, como en los casos de metástasis potencialmente resecables<sup>47,48</sup>. No obstante, permanentemente se están añadiendo nuevas posibilidades al diagnóstico por imagen, fundamentalmente en la enfermedad metastásica<sup>49</sup>.

La **ECO abdominal** posee una precisión diagnóstica muy similar a la TC preoperatoria para investigar la existencia de metástasis hepáticas; por otro lado la **ECO intraoperatoria** proporciona un alto rendimiento especialmente en los pacientes que presentan

lesiones hepáticas profundas y de pequeño tamaño, que pueden pasar inadvertidas durante la exploración de la cavidad abdominal en el acto quirúrgico<sup>50,51</sup>.

La **Tomografía por emisión de positrones (PET)** no añade más información en el estudio preoperatorio que lo que nos ofrece la TC convencional, su principal uso es complementar el diagnóstico de la recidiva de un tumor tratado ya previamente y de este modo, evitar una laparotomía exploradora innecesaria<sup>52,53,54</sup>. Presenta un inconveniente, y es que la QT moderna puede alterar su sensibilidad para detectar metástasis hepáticas, sin embargo, este hecho no invalida otra de sus indicaciones, que es la localización de metástasis extrahepáticas en pacientes que se consideran candidatos a la resección quirúrgica, por lo que resulta conveniente la realización de esta técnica antes del inicio del tratamiento<sup>55</sup>.

### **2.3.2.- Estadificación locorregional del Cáncer de Recto**

Un estudio preciso de la localización del tumor en el recto y la extensión de la enfermedad es imprescindible, con el fin de seleccionar el abordaje quirúrgico e identificar aquellos pacientes que son candidatos para tratamiento neoadyuvante. Las dos técnicas de imagen de mayor utilidad para este fin son: la Ecografía transrectal o endoscópica y la Resonancia Magnética pélvica, ambas se emplean ampliamente en la identificación del tumor y su extensión a través de la pared rectal<sup>56</sup>.

La precisión diagnóstica de la **ECO endorrectal** para la estadificación del parámetro T oscila en los estudios publicados entre el 63 y 96 %<sup>57</sup> y para la estadificación ganglionar (N) está en torno al 73 %. Las limitaciones de esta técnica son, por un lado, la sobreestadificación de la enfermedad, debido en parte a la identificación como tumor de la

fibrosis peritumoral presente en los tumores T2; por otro lado, presenta dificultad para evaluar los ganglios linfáticos que se localizan fuera del rango focal del transductor. Además, la ECO endorrectal es incapaz de sobrepasar un tumor estenosante, lo que puede ocurrir hasta en el 17 % de los casos<sup>58</sup>.

La **RMN pélvica** ofrece una rentabilidad diagnóstica para la evaluación del parámetro T entre el 70 y 95 % y para el estudio ganglionar del 85-95 %, presentando la ventaja de poder evaluar la totalidad del mesorrecto y del territorio iliaco. El principal inconveniente es la dificultad que presenta en distinguir entre fibrosis aislada (pT2) o fibrosis que contiene células tumorales (pT3)<sup>59</sup>.

Comparando ambas técnicas diagnósticas se llega a la conclusión, que la ECO endorrectal tiene más utilidad en tumores iniciales, especialmente si se plantea un tratamiento quirúrgico local. Y la RMN es necesaria en tumores más avanzados, ya que permite evaluar no sólo el tumor primario, sino también sus relaciones con el resto de estructuras pélvicas<sup>56</sup>.

Importante destacar el papel de la TC en la estadificación local de los tumores de recto. Esta técnica presenta menor rendimiento diagnóstico, por varias razones, no identifica con claridad las capas individuales de la pared del recto, por tanto, no es útil cuando el tumor presenta un parámetro T bajo; sin embargo, su precisión diagnóstica aumenta a partir de T3 y sobretodo de T4. Por otro lado, la TC es un indicador fiable para el parámetro N, principalmente en cuanto al tamaño ganglionar; y su herramienta más valiosa es su gran utilidad en la detección de complicaciones del tumor rectal, como perforación u obstrucción<sup>49</sup>.

## **2.4.- Tratamiento del Cáncer Colorrectal metastásico**

El manejo terapéutico del cáncer colorrectal avanzado debe de ser discutido en un Comité multidisciplinar para seleccionar el tratamiento sistémico más adecuado e integrar las distintas opciones quirúrgicas cuando estén indicadas<sup>60,61,62</sup>.

La *Sociedad Europea de Oncología Médica* (ESMO) ha propuesto dividir los pacientes con metástasis en cuatro grupos para establecer un tratamiento óptimo<sup>63</sup>.

### **Grupo de pacientes resecables:**

- Grupo 0: Pacientes con metástasis (hepáticas o pulmonares) resecables de inicio y posibilidad de lograr una resección R0.

### **Grupos de pacientes potencialmente resecables:**

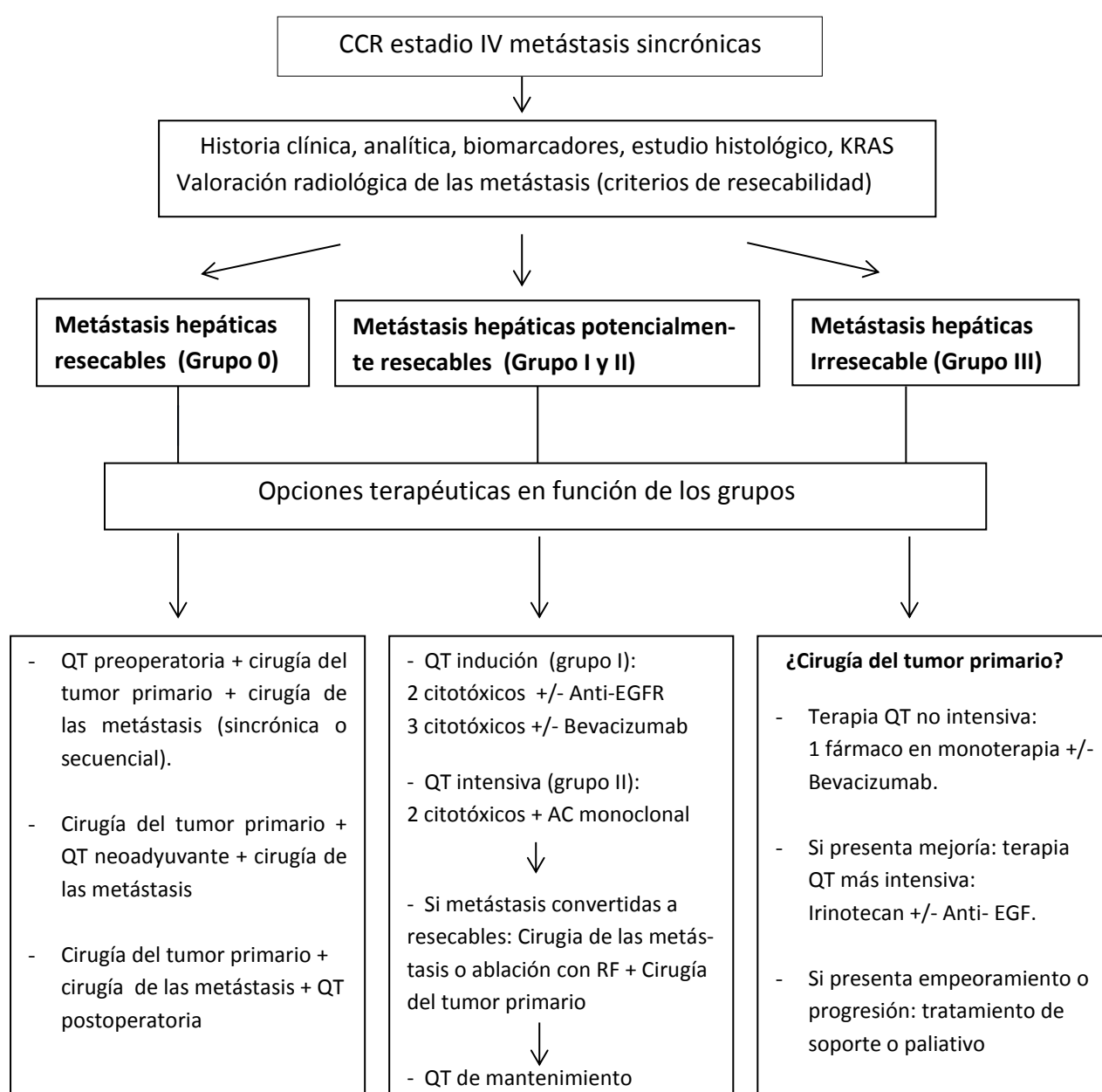
- Grupo I: Pacientes con enfermedad hepática o pulmonar limitada, sin poder conseguir de inicio una resección R0, pero que podrían ser resecables tras un tratamiento con QT de conversión.
- Grupo II: Incluye a los pacientes con metástasis múltiples que presentan una rápida progresión o complicaciones por el tumor primario; deben de ser sometidos a QT intensa para poder pertenecer a los grupo 0 y I.

### **Grupo de pacientes irresecables:**

- Grupo III: Aquellos pacientes que son definitivamente irresecables, sin opción quirúrgica para las metástasis, o también aquellos que tienen comorbilidades graves que impiden un tratamiento intensivo de quimioterapia.

A continuación se expone un esquema sobre las estrategias terapéuticas a seguir en los pacientes con CCR y metástasis sincrónicas; recomendadas por gran parte de los autores y sociedades médicas relacionadas con la materia (*Algoritmo 1*)

**Algoritmo 1.-** Opciones terapéuticas en pacientes con CCR y metástasis hepáticas sincrónicas<sup>60,64,65 66,67</sup>.



Hay dos posibles estrategias para el tratamiento quimioterápico en pacientes con **metástasis hepáticas resecables** (grupo 0): la QT adyuvante postoperatoria con Folfox (5 FU/LV + oxaliplatino) durante 6 meses y la QT perioperatoria también con Folfox 3 meses antes y 3 meses tras la cirugía, ambas han demostrado mejorar la supervivencia libre de enfermedad hasta en un 7-8 % a los tres años y la supervivencia global aunque de forma no significativa<sup>68</sup>. La elección de una u otra modalidad terapéutica puede estar influenciada por la biología del tumor y por el número y tamaño de las metástasis. No hay evidencia científica de que en este grupo de pacientes con metástasis inicialmente resecables la adición de un agente biológico a un doblete citotóxico mejore la supervivencia<sup>69</sup> (*Algoritmo 1*).

En cuanto a los pacientes con **metástasis potencialmente resecables**; en el grupo I, la QT de inducción se puede realizar con dos agentes citotóxicos, como el Oxaliplatino o el Irinotecan, asociado a Fluoropirimidinas y añadiendo un AC monoclonal, preferiblemente un Anti-EGFR, ya que ha demostrado ser más eficaz que el Bevacizumab en esta situación<sup>70,71,72,73</sup>; incluso hay autores que ponen en duda el beneficio de la asociación de los anti-VEGF a los regímenes de QT de conversión<sup>74</sup>. Por tanto, la triple terapia recomendada es: Folfoxiri (5FU/LV + Oxaliplatino + Irinotecan) con o sin Bevacizumab; en los casos de KRAS nativo se opta por un agente anti EGFR<sup>75,76</sup> (*Algoritmo 1*).

En el grupo II, donde los pacientes presentan una enfermedad metastásica extensa y con características moleculares agresivas, el tratamiento de primera línea pretende inducir la regresión de las metástasis en poco tiempo. La QT intensiva más recomendable es: Folfox (5FU/LV + Oxaliplatino) o Folfiri (5F /LV + Irinotecan) + Bevacizumab o anti-

EGFR (Cetuximab o Panitumumab); estos últimos sobre todo si existen síntomas del tumor primario <sup>64</sup> (*Algoritmo 1*).

En los pacientes que han tenido respuesta a la QT de inducción o a la QT intensiva, es necesario realizar un re-examen de las opciones de tratamiento por un equipo multidisciplinario y considerar la posibilidad de realizar cirugía de las metástasis hepáticas (metastasectomías, resecciones mayores o menores) y también la ablación por radiofrecuencia (RF). Tanto la resección hepática como la cirugía del tumor primario se pueden llevar a cabo de forma segura después de 3 a 4 semanas del último ciclo de QT o 6 semanas si se ha incluido al tratamiento Bevacizumab <sup>63,77,78</sup>.

Para muchos autores, un tratamiento de mantenimiento a base de 5FU/LV + Bevacizumab se considera como una opción estándar<sup>79</sup>, aunque la interrupción de la QT puede elegirse en ciertos casos, como en pacientes con muy baja carga tumoral. Dos ensayos clínicos en fase III, el estudio CAIRO 3 <sup>80</sup> y el AIO KRK 0207 <sup>81</sup>, demostraron que en este grupo de pacientes con metástasis sincrónicas y resección del tumor primario la supervivencia global y el tiempo libre de progresión de la enfermedad eran mayores si se les trataba con QT de mantenimiento, comparado con aquellos pacientes que se les interrumpió el tratamiento y sólo se realizaba observación.

Los pacientes con **enfermedad metastásica definitivamente no resecable** (Grupo III), son aptos para la terapia no intensiva, ya que el objetivo en este grupo es retrasar la progresión de la enfermedad y mejorar la esperanza de vida con la menor carga de tratamiento posible; se utiliza comúnmente las Fluopirimidinas (FP) en monoterapia asociado o no a Bevacizumab. En aquellos pacientes que no toleran las FP otra opción válida es el empleo de Irinotecan o Tomudex. Si el paciente mejora y sus condiciones físicas lo permiten se pueden aplicar terapias más invasivas (Irinotecan + Anti-EGFR) <sup>82,83</sup>; por el



contrario, si lo que predomina es el deterioro físico y la progresión de la enfermedad, se recomienda el tratamiento paliativo y de soporte<sup>64,65,84,85</sup>.

En los tumores de recto con metástasis hepáticas sincrónicas se sigue el mismo algoritmo terapéutico anteriormente mencionado<sup>86</sup>; no obstante, dadas las peculiaridades especiales de los tumores de esta localización, diferenciación de la intervención quirúrgica y repercusión en la calidad de vida de los pacientes<sup>87,88,89,90</sup>; la actitud debe ser tomada de forma individualizada en cada caso concreto dentro de las múltiples opciones de que se dispone en la actualidad.

Según la Comisión Europea Colorrectal, en los pacientes no resecables pero que pueden convertirse en resecables tras tratamiento con quimioterapia sistémica, la cirugía tanto del tumor primario como de las metástasis ofrece la posibilidad de curación<sup>77</sup>; sin embargo, en aquellos pacientes englobados en la categoría de metástasis irresecables es difícil decidir si sería conveniente la resección del tumor primario en cuanto a mejorar la supervivencia y la calidad de vida, o por el contrario, sólo conduciría a un aumento innecesario de la morbilidad del paciente.

### **3.- Importancia de la cirugía del tumor primario en el CCR con metástasis sincrónicas e irresecables.**

De todos los pacientes diagnosticados de CCR alrededor de un 20% se encuentran en estadio IV, es decir, se presentan con enfermedad metastásica al diagnóstico y con unas tasas de supervivencia a los 5 años de sólo un 8 %<sup>91</sup>.

Se estima que un 75 a 90 % de las metástasis sincrónicas son irresecables quirúrgicamente de entrada y la cirugía del tumor primario estaría indicada para la paliación de síntomas, tales como la obstrucción, perforación o sangrado intratable<sup>92</sup>.

La indicación quirúrgica del tumor primario en este grupo de pacientes es un tema muy debatido actualmente en la literatura. En los pacientes sintomáticos la actitud generalizada es de resecar, pero en el caso de los pacientes asintomáticos no se ha llegado a un consenso y los estudios publicados no son concluyentes.

Algunos autores opinan que los pacientes asintomáticos deberían de ser tratados quirúrgicamente para evitar las complicaciones debidas al tumor primario, ya que en sus trabajos encontraron una baja mortalidad operatoria (3-6 %) en pacientes asintomáticos; sin embargo en pacientes que ya habían desarrollado síntomas la mortalidad operatoria alcanzaba el 20-40 %<sup>93,94,95</sup>.

Sin embargo, otros autores consideran que como lo que verdaderamente limita la supervivencia es la enfermedad metastásica, sería más adecuado controlarla con el tratamiento quimioterápico; y por tanto, demorar su inicio para llevar a cabo la cirugía del tumor primario podría ser perjudicial para el paciente.

Estos autores también afirman que la asociación entre la resección de los tumores primarios y la mejoría en las tasas de supervivencia se debe más a los avances introducidos en la quimioterapia que a la propia cirugía; por ejemplo, a la introducción en el año 2000 de los Anticuerpos monoclonales (Bevacizumab, Cetuximax y Panitumumab) y a una nueva generación de agentes citotóxicos, como son el Irinotecan y Oxaliplatino<sup>95,96</sup>.

Ante esta situación, se ha planteado durante la última década la conveniencia o no de la resección del tumor primario, fundamentalmente en pacientes asintomáticos con metástasis sincrónicas e irresecables y sobre todo, ante la evidencia de una mayor respuesta e incremento de la supervivencia por la quimioterapia moderna.

Por tanto, dada la discrepancia existente en la literatura, se va a analizar los criterios expuestos a favor y en contra de cada una de las actitudes.

### **3.1.- Trabajos a favor de la resección del tumor primario.**

Todos estos trabajos publicados no son ensayos clínicos aleatorizados, sino análisis retrospectivos llevados a cabo por un solo grupo hospitalario, por tanto, aunque demuestran una mayor supervivencia en los pacientes sometidos a cirugía como primera opción, presentan una alta probabilidad de sesgos de selección, ya que los pacientes con mejor estado de salud y mejor pronóstico eran incluidos en el grupo de tratamiento quirúrgico y a la inversa, los pacientes con enfermedad metastásica extensa eran más propensos a recibir tratamiento quimioterápico; por otra parte, los informes que se encontraron de los pacientes sobre el uso de la QT sistémica son escasos, lo que dificulta la evaluación de la influencia de la resección del tumor primario en la supervivencia.

En el año 2013 *Kim W et al*<sup>97</sup> realiza una revisión bibliográfica sobre los trabajos de mayor impacto publicados a favor de la resección del tumor primario como primera opción; en cada uno de ellos se analiza y se compara la supervivencia global de este grupo con los pacientes tratados con QT sistémica. En la *Tabla 5* se exponen las principales conclusiones de estas publicaciones.

**Tabla 5.- Principales trabajos publicados a favor de la resección del tumor primario**<sup>97</sup>

		Media de la supervivencia global			
<i>Estudios</i>		Grupo resección	Grupo no resección	Significancia estadística	Regímenes de QT utilizado
<i>Ruo et al</i> <sup>98</sup>	(2003)	16 meses	9 meses	< 0,001	No estudiado
<i>Cook et al</i> <sup>91</sup>	(2005)	11 meses (C) 15 meses (R)	2 meses (C) 6 meses (R)	< 0,001	5 FU/ leuovorin
<i>Galizia et al</i> <sup>99</sup>	(2008)	15,2 meses	12,3 meses	= 0,003	5 FU, oxaliplatino, irinotecan
<i>Kaufman et al</i> <sup>100</sup>	(2008)	22 meses	10 meses	< 0,001	No estudiado
<i>Bajwa et al</i> <sup>101</sup>	(2009)	14 meses	6 meses	0,005	5 FU, oxaliplatino, irinotecan
<i>Karoui et al</i> <sup>102</sup>	(2011)	30,7 meses	21,9 meses	0,031	Oxalp, irinotecan, Bevaciz, cetuximab
<i>Venderbosch et al</i> <sup>103</sup>	CAIRO <sup>104</sup>	16,7 meses	11,4 meses	< 0,001	Capecitabina, Oxalipl, irinotecan
	CAIRO 2 <sup>105</sup>	20,7 meses	13,4 meses	< 0,001	BVZ, cetuximab Oxalipla, irinotecan
<i>Ferrand et al</i> <sup>106</sup>	(2013)	16,3 meses	9,5 meses	< 0,0001	5 FU leucovorin, raltitrexed

C: colon. R: recto

*Ruo et al*<sup>98</sup> publicó un estudio retrospectivo formado por 209 pacientes con CCR estadio IV y metástasis irresecables, divididos en dos grupos uno sometido a cirugía como primera opción de tratamiento y otro tratado con QT. Estos autores encontraron diferencias significativas en la supervivencia global en ambos grupos a favor del grupo de resección quirúrgica, 16 meses frente a 9 meses (*Tabla 5*). Los porcentajes de complicaciones obtenidos fueron: 20,5 % en el grupo quirúrgico y 29 % en el grupo de QT como primera opción.

*Cook et al*<sup>91</sup> en un estudio retrospectivo del año 2005 analiza los pacientes incluidos en una amplia base de datos extraída del SEER (“Surveillance, Epidemiology, and End Results”) en EEUU, diagnosticados entre los años 1988 y 2000; de los 26.754 casos de CCR estadio IV incurables fueron intervenidos 17.658 (66%) y los resultados fueron: en los pacientes con tumores de colon se vio una media de supervivencia de 11 meses cuando se realizaba la resección del tumor primario, frente a 2 meses en pacientes no operados, con una tasa de supervivencia al año del 45 % y 12 % respectivamente en ambos grupos. En el caso de los tumores de recto, en aquellos pacientes sometidos a cirugía tenían una supervivencia media de 15 meses, frente a 6 meses en el grupo de no sometidos a cirugía, con tasas de supervivencia al año del 59 % y 25 % respectivamente.

Este autor también nos informa de una diferencia en cuanto al porcentaje de tratamiento quirúrgico y la localización del tumor primario, así pues, los pacientes con tumores rectales fueron menos propensos a someterse a resección quirúrgica en comparación con los pacientes con tumores de colon (46 % vs 74 %).

*Galizia et al*<sup>99</sup> analiza a 65 pacientes con CCR y metástasis hepáticas irresecables, los pacientes operados y los tratados con QT como primera opción fueron 42 y 23 respectivamente; se encontró una pequeña diferencia significativa en la media de supervivencia a favor del grupo de operados 15,2 meses frente a 12,3 meses; en el análisis multivariado el número de lesiones hepáticas fue factor pronóstico influyente en la supervivencia. En cuanto a las complicaciones fueron mayores en el grupo de no resección un 30,4 %, frente al grupo de pacientes operados del tumor primario con un 21 %.

*Kaufman et al*<sup>100</sup> estudió a 185 pacientes y analizó la media del tiempo de supervivencia, siendo en el grupo de cirugía como primera opción de 22 meses y en el segundo grupo de no resección de 19 meses; además observó que la combinación de cirugía con

QT posterior presentaba una supervivencia de hasta 30 meses significativamente superior al grupo de pacientes tratado sólo con QT. Por lo que concluye, que la resección del tumor primario como tratamiento de primera línea es beneficiosa para aumentar la supervivencia. En esta publicación no se tuvieron en cuenta las complicaciones de ambos grupos.

En otro trabajo retrospectivo *Bajwat et al*<sup>101</sup> analizó a 67 pacientes con CCR y metástasis hepáticas no resecables, el grupo de cirugía como primera opción estaba compuesto por 32 pacientes y el grupo de QT por 35, la media de supervivencia en ambos grupos fue de 14 y 6 meses respectivamente; en cuanto a las complicaciones tras la cirugía obtuvo un 25 % con una tasa de mortalidad del 3 %.

En el año 2011 *Karou et al*<sup>102</sup> realizó un estudio retrospectivo multi-institucional donde se incluyeron datos de 6 hospitales, se investigó la asociación entre la resección quirúrgica del tumor primario y la supervivencia, todos los pacientes presentaban cáncer de colon y se excluyó el cáncer de recto. De un total de 208 pacientes 85 formaban parte del grupo de resección quirúrgica y 123 del grupo de QT; hubo diferencias significativas en cuanto a la supervivencia global en ambos grupos a favor de la resección quirúrgica con 30,7 y 21,9 meses respectivamente.

Y en el análisis multivariado los factores que demostraron tener pronóstico favorable en la supervivencia fueron: la resección del tumor primario, los tumores bien diferenciados, los casos donde la cirugía del tumor primario es factible tras la QT de primera línea y la introducción como QT de los agentes anti-VEGF. La tasa de complicaciones relacionados con el tumor primario fue del 19 % (21 pacientes con obstrucción y 2 pacientes con perforación).

En este estudio los autores concluyen que el tratamiento con agentes anti-VEGF seguido de la resección del tumor primario, sería beneficioso en cuanto al incremento en la supervivencia, siempre que los pacientes tengan buenas condiciones físicas, el tumor sea bien diferenciado y las metástasis hepática sean única localización.

Dos importantes y recientes publicaciones hay que destacar, *Verderbosch et al*<sup>103</sup> en el año 2011 y *Ferrand et al*<sup>106</sup> en el año 2013.

*Verderbosch et al*<sup>103</sup> realizó una revisión de los resultados de dos ensayos clínicos en fase III, CAIRO y CAIRO 2. En el EC CAIRO<sup>104</sup> se analizó a 399 pacientes con CCR estadio IV y metástasis no resecables, 258 de ellos fueron sometidos a cirugía como primera opción y 141 tratados con QT (1º Capecitabina, 2º Irinotecan, 3º Capecitabina + Oxaliplatino). La supervivencia global de los pacientes fue de 16,7 meses en el grupo de resección y 11,4 meses en el de no resección; igualmente el tiempo libre de progresión fue de 6,7 meses y 5,9 meses respectivamente en ambos grupos.

En el EC CAIRO 2<sup>105</sup> se estudió a 448 pacientes, 289 en el grupo de cirugía como primera opción y 159 en el grupo de QT (Cetuximab y Bevacizumab) y los resultados obtenidos fueron: las supervivencias globales y el tiempo libre de progresión en el grupo de cirugía fue de 20,7 meses y 10,5 meses, mientras que en el grupo de QT fue de 13,4 meses y 7,8 meses; por lo tanto, se comprueba que existe una mayor supervivencia estadísticamente significativa en el grupo de cirugía como primera opción frente al grupo de QT. En el análisis multivariado tanto la resección del tumor primario como las características clínicas del paciente fueron factores predictivos de supervivencia.

Como conclusión, tanto el EC CAIRO como el CAIRO 2 reflejan que la resección del tumor primario es factor pronóstico positivo para mejorar la supervivencia global y el

tiempo de progresión de la enfermedad, en pacientes con CCR y metástasis hepáticas no susceptibles de resección quirúrgica inicialmente.

*Ferrand et al*<sup>106</sup> analizó de forma retrospectiva una base de datos de 294 pacientes procedente de 39 hospitales, *Federation Francophone de Cancerologie Digestive* (FFCD) 9601 phase III trial; se incluyeron para el estudio 216 pacientes diagnosticados de CCR estadio IV con metástasis sincrónicas e irresecables, a 156 de ellos se les trató con cirugía como primera opción y al resto con QT con regímenes de un solo agente. La media de la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión fueron: 16,3 y 5,1 meses en grupo de resección frente a 9,6 y 2,9 meses en el grupo de no resección; el porcentaje de complicaciones en ambos grupos, principalmente la obstrucción, fue del 7 % y al igual que en los estudios anteriores en el análisis multivariado la resección del tumor primario fue factor pronóstico de supervivencia.

Una de las limitaciones de este trabajo fue que la decisión de resecar el tumor primario quedó establecida antes de la iniciación del estudio, además, no se utilizaron los agentes QT de nueva generación.

Otros trabajos estudiaron las complicaciones propias del tumor primario y su comportamiento como factores que empeoran a largo plazo la supervivencia global, algunos de ellos son:

*Anwar et al*<sup>107</sup> en el año 2012 publicó una revisión sistemática compuesta por 21 estudios analizados entre los años 1980 y 2010; los pacientes incluidos fueron tanto sintomáticos como asintomáticos y los dividió en dos grupos: uno tratado con cirugía y otro grupo tratado con QT de primera línea. Como conclusión, expusieron que la resección del tumor primario en pacientes con metástasis irresecables, incluso en los asinto-



máticos reduce las tasas de complicaciones, tales como la obstrucción y de este modo mejoran la supervivencia; el análisis multivariado dio como resultado que el estado funcional de los pacientes y la carga tumoral eran factores predictivos de supervivencia. Como limitación importante en esta revisión, fue no incluir estudios clínicos aleatorizados.

*Scheer et al*<sup>108</sup> analizó a pacientes con CCR y metástasis sincrónicas e irresecables, todos ellos eran asintomáticos y los dividieron en dos grupos a uno se les trató con QT y a otro con cirugía; se estudió principalmente las tasas de complicaciones en el grupo de QT como primera opción y en base a los resultados obtenidos estos autores recomiendan la aplicación de QT en pacientes asintomáticos; no obstante en este trabajo el grupo sometido a cirugía obtuvo mayores tasas de supervivencia, probablemente achacables a sesgos de selección de los pacientes.

*Karoui et al*<sup>102</sup> en su publicación del año 2011 afirma que si no se realiza la resección del tumor primario las complicaciones debidas a dicho tumor podrían retrasar el inicio de la QT, aunque se coloquen prótesis de colon en caso de obstrucción; de tal manera, que esta actitud empeoraría las tasas de supervivencia.

Cabe mencionar un importante meta-análisis publicado en el año 2010 por *Stillwell et al*<sup>109</sup>, este autor realizó un análisis retrospectivo de 8 estudios; se incluyeron pacientes asintomáticos y mínimamente sintomáticos divididos en dos grupos uno formado por 725 pacientes tratados con cirugía y otro por 337 pacientes tratados con QT como primera opción. La supervivencia media en el grupo de cirugía fue de 14 a 23 meses y en el grupo de QT de 6 a 22 meses, con una diferencia media de 6 meses a favor del primer grupo.

En cuanto al estudio de las complicaciones, se aprecia que el grupo de cirugía tuvo un 23 % de complicaciones y la más frecuente fue la infección de la herida quirúrgica; cuando se analizó cuantitativamente la frecuencia de las complicaciones intestinales, el grupo de quimioterapia de primera línea tuvo 7,3 veces mayor riesgo que el grupo de cirugía, con una tasa de complicaciones de 22,2% y de ellos 18,3 % requirieron cirugía.

Como conclusión, este autor afirma que la resección del tumor primario mejora las tasas de supervivencia en la medida en que evita las complicaciones propias de dicho tumor, que inevitablemente retrasarían el inicio de la QT sistémica.

### **3.2.- Factores relacionados con la supervivencia**

Algunos estudios comparativos realizaron análisis multivariados para determinar las variables clínicas, las tumorales y las terapias sistémicas que se asociaban a la supervivencia, tanto en los pacientes tratados con cirugía como en los tratados con quimioterapia.

Se encontró que varios factores podían tener influencia pronóstica en la supervivencia como son: la edad, el ASA, la comorbilidad del paciente, los niveles de CEA, la localización del tumor primario, el tamaño y diferenciación del tumor, la extensión de la afectación hepática, la diseminación peritoneal y las metástasis extrahepáticas <sup>102,110</sup>. Otros factores independientes que podían afectar aunque con menor frecuencia fueron: los niveles plasmáticos de albúmina y de FA, la afectación ganglionar, la ascitis, los números de sitios metastásicos y la administración de terapia con AC monoclonales <sup>95</sup>.

Algunos de los autores insisten que la carga tumoral se relaciona significativamente con la supervivencia <sup>99,102,106</sup>. Otros han encontrado en sus análisis que las metástasis

hepáticas bilobares se asocian a una peor supervivencia, comparado con la afectación unilobar y describen un incremento de cinco veces el riesgo de mortalidad en aquellos pacientes con más del 50% de afectación del parénquima hepático<sup>111,112,113</sup>; del mismo modo, las metástasis peritoneales y en epiplón también se relacionan significativamente con una peor supervivencia<sup>109</sup>.

Se ha estudiado los factores predictivos que influyen en el pronóstico del paciente tras la cirugía, sobre todo en los casos con metástasis hepáticas irresecables. Y tras analizar algunos de los trabajos más importantes, se ha llegado a la conclusión, que los principales factores que influyen en el resultado postquirúrgico son: la extensión de la enfermedad del hígado<sup>98,114,115</sup>, la edad<sup>116, 117</sup> y el grado de diferenciación del tumor<sup>110, 118</sup>.

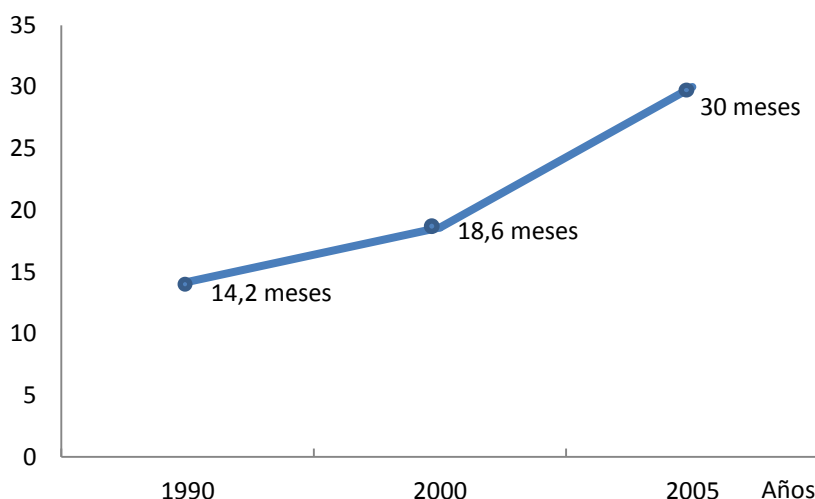
Finalmente destacar que una importante publicación de *Kuo et al*<sup>119</sup> expuso que los pacientes mayores de 65 años con metástasis hepáticas en múltiples sitios, obstrucción intestinal, niveles preoperatorios de CEA > 500 ng/ml, LDH > 350 unidades /dl, Hb < 10 g/dl o afectación tumoral hepática más del 25%, presentaban una peor supervivencia tras la resección quirúrgica.

Todos estos factores predictivos de supervivencia y pronóstico tras la cirugía van cambiando con el paso del tiempo, en la medida en que se producen avances en las técnicas quirúrgicas y la introducción de nuevos regímenes de quimioterapia; no obstante, la decisión del tratamiento quirúrgico en pacientes con CCR y metástasis hepáticas irresecables, es un tema crítico y controvertido y se deberían de tener en cuenta estos factores pronósticos.

### 3.3.- Trabajos a favor del tratamiento quimioterápico como primera opción.

La tasa de supervivencia de los pacientes con CCR estadio IV ha aumentado desde la década de los años 90 hasta nuestros tiempos, debido principalmente a dos factores, la cirugía y la quimioterapia. La supervivencia global a los 5 años ha pasado del 9 % en los años noventa, al 19 y 20 % en el año 2003. Esta mejora de la supervivencia se debe principalmente al desarrollo de nuevos y más eficaces regímenes de QT<sup>97</sup>.

Son muchas las publicaciones<sup>120,121, 122</sup> que han reflejado el aumento de la supervivencia a medida que se iban incorporando al tratamiento los nuevos regímenes de QT tales como Oxaliplatino, Irinotecan y los agentes biológicos, sobre todo, a partir del año 2004 (Figura 4)



**Figura 4.-** Progresión de la media de la supervivencia en pacientes con CCR estadio IV debido al empleo de los nuevos regímenes de QT<sup>120,121,122</sup>.

Ejemplo de esta afirmación la tenemos en un estudio retrospectivo llevado a cabo desde el año 1990 al 2005 por dos centros prestigiosos y de referencia en la investiga-

ción sobre el cáncer, la *MD Anderson* y la *Clínica Mayo* en los EEUU, utilizando la base de datos del SEER con 2470 pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Analizando los resultados no se observó diferencias estadísticamente significativas en ambos centros en cuanto a la mediana de la supervivencia global, ya que, fueron similares desde el año 1990 al año 1997; pero en la segunda mitad del periodo de estudio se obtuvo un incremento en la supervivencia global a los cinco años, alcanzando los 14,5 meses y según avanzaban los años la supervivencia se incrementó en 9 meses hasta el año 2003 y en 11 meses más hasta el año 2005, desde el año 2005 la tasa de supervivencia global a los 5 años fue del 30 % <sup>123</sup>.

Varios estudios <sup>124,125,126</sup> encontraron que la tasa de supervivencia, la tasa de respuesta al tratamiento y la supervivencia libre de progresión, mejoraron en los pacientes con cáncer colorrectal en estadio IV mediante la asociación de Bevacizumab a la QT tradicional, aumentando la supervivencia en hasta 2 años. Y además, estos autores reflejan cómo la respuesta no es sólo de las metástasis, sino también del tumor primario.

La principal razón que exponen los partidarios de la QT como tratamiento de primera opción, es el hecho de que la cirugía precoz y las posibles complicaciones a que ella conduce retrasarían o incluso impedirían el uso de QT, que aunque aplicándose de modo paliativa, presenta ventajas sobre la calidad de vida del paciente y sobre la supervivencia.

Por el contrario, otros autores han demostrado en diversos trabajos que las complicaciones de la cirugía del tumor primario son en general escasas <sup>127</sup>; no obstante, no hay estudios comparativos prospectivos con diseños apropiados que nos pueda esclarecer las ventajas de una u otra opción.

En el año 2008 *Scheer et al*<sup>108</sup> realizaron una revisión sistemática de siete estudios publicados entre 1999 y 2006. Sobre una base de datos de 850 pacientes a los que se les aplicó quimioterapia como primera opción; se observó que dichos pacientes presentaron unas tasas de complicaciones debidas a la evolución del tumor primario del 13 %, sin embargo, en los pacientes sometidos a resección quirúrgica las complicaciones tras la cirugía fueron del 18,8 % y llegando incluso al 47 %. Por tanto, este autor recomienda la aplicación de la quimioterapia como primera opción en pacientes asintomáticos con metástasis irresecables.

Otros autores que están a favor de esta corriente son *Chau I et al*<sup>128</sup> y *Damjanov et al*<sup>129</sup> que sugieren que los nuevos medicamentos quimioterápicos incluyendo las terapias dirigidas, aumentan las tasas de respuesta tanto del tumor primario como de las metástasis. Además, afirman que incluso si se produjera alguna complicación durante el tratamiento oncológico, se podría tratar con endoprótesis o terapia hemostática; por tanto, recomiendan fuertemente el tratamiento quimioterápico en pacientes asintomáticos.

Finalmente, señalar que en el año 2012 la colaboración *Cochrane et al*<sup>130</sup> analizó 7 estudios con un total de 1086 pacientes, de ellos se incluyó 722 pacientes en el grupo de cirugía como primera opción y 364 pacientes en el grupo de quimioterapia. Estos autores informaron que no había diferencias significativas en la supervivencia global en ambos grupos y no encontraron razones que apoyen que la resección del tumor primario reduce las complicaciones.

### **3.4.- Complicaciones debidas al tumor primario en pacientes sometidos a tratamiento quimioterápico.**

El riesgo de complicaciones locales debidas a la progresión del tumor primario durante el tratamiento con QT, varía en los distintos estudios desde un 8,5% a un 30 % y la complicación más frecuente es la obstrucción (6%-29%). Diversos autores informan de altas tasas de morbilidad e incluso mortalidad cuando la cirugía se tiene que realizar de forma urgente<sup>93,94,131</sup>.

Con los recientes avances en la quimioterapia sistémica, la necesidad o no de una cirugía inmediata para evitar las complicaciones locales han cambiado. Según ensayos clínicos prospectivos<sup>132,133</sup> combinaciones con modernos fármacos como 5FU/LV asociado a Oxaliplatino o Irinotecan, han logrado alcanzar el control de la enfermedad tumoral en un 85 % y consiguen respuestas positivas hasta en un 50%; en contraste con la escasa respuesta obtenida (15 %) con el tratamiento 5-Fluoracilo en monoterapia.

Además, la utilización de la terapia dirigida como Bevacizumab o Cetuximab ha mejorado significativamente esta tasa de respuesta; consiguiendo en la mayoría de las series, porcentajes de intervenciones debidas a complicaciones del tumor primario menores del 15 %<sup>134,135</sup>.

*L de Mestier et al*<sup>136</sup> realizó una recopilación de los principales trabajos que habían estudiado las complicaciones del tumor primario durante el tratamiento con QT y el porcentaje de casos que requirieron cirugía urgente, interrumpiendo el tratamiento sistémico. Debido a la importancia de dicha publicación, a continuación se expone un resumen de estas conclusiones (*Tabla 6*).

**Tabla 6.- Principales estudios que describen las complicaciones relacionadas por el tumor primario y los porcentaje de pacientes que requieren cirugía urgente<sup>136</sup>**

Autores	Año	Nº pacien- tes	Complicaciones tumor primario	Tipo de complicaciones			
				Obstruc- ción	Sangrado	Perforación	Necesidad de cirugía
<i>Michel et al</i> <sup>137</sup>	2004	23	22 %	5 (22%)	0	0	22 %
<i>Benosist et al</i> <sup>138</sup>	2005	27	15 %	4 (15%)	0	0	15 %
<i>Muratore et al</i> <sup>139</sup>	2007	35	8,5 %	2 (6 %)	1 (3 %)	0	3 %
<i>Galizia et al</i> <sup>99</sup>	2008	23	30 %	4 (17 %)	1 (4%)	2 (9%)	17 %
<i>Karoui et al</i> <sup>140</sup>	2008	123	19 %	21 (17 %)	0	2 (2 %)	12 %
<i>Evans et al</i> <sup>141</sup>	2009	52	23 %	3 (6%)	9 (17%)	0	2 %
<i>Poultides et al</i> <sup>142</sup>	2009	233	11 %	18 (8 %)	0	5 (2 %)	7 %
<i>McCahill et al</i> <sup>143</sup>	2012	86	16 %	10 (12 %)	0	1 (1 %)	12 %

La mayor parte de los trabajos publicados (*Tabla 6*) informan de un 15 % de requerimiento de cirugía por complicaciones del tumor primario, sólo dos estudios *Michel*<sup>137</sup> y *Galizia*<sup>99</sup> presentaron un porcentaje mayor. Igualmente aquellos trabajos que utilizaban como tratamiento asociaciones de QT tales como Oxaliplatino, Irinotecan y agentes dirigidos, describen unas tasas de complicaciones inferiores al 12 %<sup>139,142</sup>.

En la publicación de *Poultides et al*<sup>142</sup> del año 2009 una serie de 233 pacientes tratados con QT presentaron una tasa de complicaciones del 11 %, de los cuales sólo un 7 % requirieron cirugía urgente; por otro lado este autor no encontró ningún factor pronóstico relacionado con el riesgo de complicaciones del tumor primario.

Por último *McCahill et al*<sup>143</sup> en un ensayo clínico en fase II (NSABP trial C-10), investiga la seguridad de un tratamiento no quirúrgico en pacientes con CCR estadio IV y metástasis no resecables; para realizar el estudio se reclutaron 86 pacientes procedentes de 29 hospitales con una mediana de seguimiento de 20,7 meses; se observó que 10 de los pacientes un 11 % presentaron complicaciones durante el tratamiento con QT y 7



% de ellos tuvieron que ser intervenidos; la QT empleada fue Folfox 6 y Bevacizumab. Estos pacientes tuvieron una mediana de supervivencia de 20 meses y un 83,6 % consiguió completar el tratamiento quimioterápico sin mayores complicaciones. Por tanto, este autor concluye que no es necesaria la resección quirúrgica en todos los casos de pacientes asintomáticos con CCR y metástasis irresecables.

Hay que destacar que aunque en la mayoría de las series publicadas el riesgo de complicaciones relacionadas con el tumor primario no es elevado, dichas complicaciones han podido requerir la colocación de stent o la realización de cirugía derivativa o estomas, lo que a opinión de muchos autores <sup>93,94,95</sup> impide o retrasa durante un tiempo la administración de QT.

#### 4.- Resecabilidad de las metástasis hepáticas en el Cáncer Colorrectal

Se considera que la resección hepática es el único tratamiento curativo en pacientes con metástasis de CCR<sup>144,145</sup>. Sin embargo, la tasa de resecabilidad de las metástasis en el momento del diagnóstico es baja y estos pacientes si son tratados únicamente con QT, su supervivencia no alcanza más de 16 a 24 meses y a los 5 años se sitúa en torno al 8%. Lo que explica, que hoy en día, el tratamiento combinado con QT y cirugía se ha convertido en una práctica estándar, alcanzando supervivencias a los 5 años de hasta el 25- 40 %<sup>146,147</sup>.

La importancia de la cirugía es tal que hay autores que son partidarios, en algunos pacientes con metástasis hepáticas recurrentes, de la realización de resecciones hepáticas sucesivas y múltiples, sin que ello conlleve un aumento significativo de la morbi-mortalidad del paciente, debido principalmente a los avances en las técnicas quirúrgica hepáticas<sup>148,149,150</sup>.

##### 4.1.- Criterios de resecabilidad

Durante años ha sido objeto de debate la definición de resecabilidad de las metástasis hepáticas, y a lo largo del tiempo ha habido un considerable interés en la ampliación de los criterios de resecabilidad.

En la época pionera de *Fortner et al*<sup>151</sup> y *Adson et al*<sup>152</sup> menos de un 10% de los pacientes con metástasis hepáticas eran operables, ya que únicamente se consideraban factores clínico-patológicos para definir la resecabilidad de las lesiones hepáticas. Así en 1986 *Ekberg et al*<sup>153</sup> propuso varias contraindicaciones para la resección hepática en

CCR metastásico, que son: cuatro o más metástasis en el hígado, enfermedad extrahepática metastásica, gran tamaño de las metástasis e imposibilidad de conseguir un margen de resección de al menos 1 cm.

Sin embargo, en los últimos 10 años se han ampliado los criterios para definir la resecabilidad, debido a los avances en el tratamiento de la quimioterapia neo y adyuvante, a la disponibilidad de técnicas complementarias como radiofrecuencia, embolización portal y hepatectomía en dos etapas, que han cambiado considerablemente el abordaje de estos pacientes y básicamente la resecabilidad se define no por lo que se resecta, sino por lo queda o quedaría después de la resección<sup>154</sup>.

Incluso hay autores que opinan que una resección R1 podría considerarse una buena opción en algunos pacientes; en el trabajo realizado por *Haas and cols*<sup>155</sup> en el año 2008, se vio que los pacientes con resecciones R1 tenían más recurrencia intrahepática que los pacientes con resecciones R0, pero la supervivencia a los 5 años tras el tratamiento con ciclos de QT era muy similar (57% versus 61%).

Actualmente los criterios de resecabilidad de metástasis hepáticas en el CCR, dependen menos de parámetros como el número, el tamaño y la ubicación de las metástasis, para dar más importancia a la capacidad de obtener márgenes libres de enfermedad con un volumen residual o remanente hepático adecuado; por tanto, un factor fundamental es la Reserva funcional hepática<sup>156</sup>.

Una opción ampliamente utilizada para tratar la enfermedad metastásica hepática bi-lobar que no cumple criterios de resecabilidad, es una hepatectomía en dos etapas. Para muchos autores esta técnica quirúrgica consigue una supervivencia del 35 % a los tres años<sup>157</sup>; el mayor problema fue encontrar una mortalidad perioperatoria del 15%

en la segunda cirugía, y un mayor porcentaje de morbilidad comparando la segunda con la primera cirugía (45% versus 31%)<sup>158,159,160</sup>.

Los criterios modernos para la determinación de la resecabilidad de la enfermedad metastásica se esbozaron en el año 2012 en la *Conferencia de Consenso sobre Tratamiento multidisciplinario del Cáncer Colorrectal con metástasis hepáticas*<sup>161,162</sup>. Estas directrices se dividen en criterios oncológicos y criterios quirúrgicos de resecabilidad. Las conclusiones de este consenso quedan expuestas en el siguiente esquema:

*Directrices para la resección de metástasis hepáticas colorrectales, indicadas el 18 de Enero del año 2012, en el Consenso sobre el Tratamiento multidisciplinario del CCR con metástasis hepática (AHBPA/SSO/SSAT)*<sup>161,163</sup>

- Criterios oncológicos de resecabilidad:
  - Evaluación y estadificación preoperatoria.
  - Si hay enfermedad extrahepática requiere que:
    1. Sea limitada y susceptible de resección quirúrgica.
    2. Que exista expectativa razonable de control a largo plazo con tratamiento adyuvante
  - Detener la resección si existe un progreso significativo de la enfermedad metastásica durante el tratamiento hasta el control de la enfermedad (hace referencia a la aparición de nuevas metástasis durante el tratamiento QT neo-adyuvante).
- Criterios técnicos de resecabilidad:
  - Capacidad para eliminar todo el tumor macroscópico, resección R0.
  - Habilidad de resecar dos segmentos contiguos del hígado.
  - Capacidad de mantener la afluencia vascular adecuada y el drenaje biliar.
  - Capacidad para preservar una adecuada función hepática residual. (20% en hígado sano y 30% en hígados de pacientes tratados con QT).
  - Si la función hepática residual es escasa o el paciente presentaba enfermedad hepática, realizar una cuidadosa evaluación tras la embolización portal.

Esta expansión de los criterios requiere un enfoque y un abordaje terapéutico que incluye una atención multidisciplinaria, para seleccionar y tratar apropiadamente a este grupo de pacientes.

Desafortunadamente, a pesar de las guías publicadas, el aumento de las indicaciones para la resección quirúrgica de las metástasis hepáticas ha dado lugar a la no uniformidad en la definición de resecabilidad, que está basada en mayor o menor medida en los resultados de los estudios clínicos y las experiencias de las instituciones y los cirujanos<sup>164,165</sup>.

Algunas de las más recientes definiciones de resecabilidad publicadas por los distintos autores son: *Folprecht et al*<sup>166</sup> en su trabajo del año 2010, hace referencia a la necesidad de una adecuada función hepática residual y que el número de metástasis no debe ser mayor de cinco; igualmente, *Ammori et al*<sup>167</sup> y *Kataoka et al*<sup>168</sup> coinciden en la importancia de conservar una reserva funcional hepática mayor del 30 %, y manifiestan como contraindicación la presencia de afectación vascular bilateral; por otro lado, *Leone et al*<sup>169</sup> señala que la afectación del parénquima hepático debe de ser menor del 50 %, y la realización de resecciones mayores en un lóbulo hepático contraindican las resecciones menores en el lóbulo contralateral; por último, *Beppu et al*<sup>170</sup> en el año 2014, menciona como condición para la resecabilidad una afectación hepática menor del 65 % y no más de dos segmentos hepáticos invadidos.

El *Grupo Europeo en trabajo de metástasis hepáticas (ECMTG)*<sup>171</sup> propone un sistema de estadificación del CCR con metástasis hepáticas:

- Metástasis resecables (M1a)
- Metástasis hepáticas potencialmente resecables (M1b).
- Metástasis hepáticas irresecables (M1c).

#### 4.2.- Metástasis hepáticas inicialmente no resecables

La reducción del tamaño de las metástasis hepáticas utilizando la quimioterapia neoadyuvante, tiene ventajas importantes de cara al tratamiento quirúrgico; dentro de este tratamiento está incluida la **quimioterapia de conversión** que también se administra en el preoperatorio y va dirigida a pacientes inicialmente no resecables, con la intención de reducir la carga tumoral y conseguir la resecabilidad; de tal manera, que utilizando la combinación adecuada de QT se puede llegar a convertir en resecables un 15-20 % de las metástasis que inicialmente no lo son <sup>121,159</sup>.

Numerosos grupos de trabajo han intentado demostrar la eficacia de la quimioterapia de conversión; la mayoría de estas publicaciones informan sobre tasas de respuesta patológica completa hasta del 35-80 % <sup>172,173</sup>. En estos trabajos se han valorado distintos parámetros aparte de las tasas de conversión, como son: la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad (en pacientes con respuesta completa) y se ha comparado con el grupo de pacientes cuyas metástasis son inicialmente resecables.

A pesar de la semejanza en la supervivencia global en ambos grupos, los pacientes resecados tras el periodo de conversión presentan un intervalo de recurrencia de la enfermedad metastásica más corto que los resecados inicialmente, de 9 a 17 meses en comparación con 16 a 23 meses <sup>147</sup> <sup>174</sup>.

Algunos de los autores que encontraron unas tasas de conversión más altas son: *Beppu T and cols* <sup>170</sup> en el año 2014, demostró cómo la quimioterapia y la terapia dirigida pueden facilitar la resección quirúrgica hepática y conseguir un buen pronóstico en pacientes inicialmente irresecables. En una población de 137 pacientes obtuvo un 41 % de

conversión a resecables con una supervivencia global a los 5 años del 48 %, pero fue menor a la supervivencia que encontró en pacientes inicialmente resecable.

*Garufi et al*<sup>175</sup> informaron en su estudio que de 43 pacientes sometidos a QT de conversión se consigue una resección macroscópica completa en un 60 % de ellos, y una supervivencia global del 80% a los 2 años.

En el año 2013 *Ammori et al*<sup>167</sup> en una gran cohorte de 373 pacientes irresecables y utilizando como QT neoadyuvante la combinación de QT sistémica y HAI (QT intraarterial), consigue una tasa de resección posterior del 25%. Otros investigadores informan en un ensayo clínico en fase II, que combinando HAI y Folfox con o sin Bevacizumab o Folfiri, se consigue una resecabilidad del 47%; con una mediana de seguimiento de 6 meses<sup>176</sup>. Con la terapia HAI se ha visto una mayor tasa de respuesta completa de hasta un 60 %, sobre todo para las pequeñas lesiones hepáticas<sup>177</sup>.

Importante destacar el trabajo de *Adam R and cols* 161 , en el año 2004 comparó la supervivencia en pacientes con metástasis inicialmente irresecables tratados con QT neoadyuvante con pacientes resecables y sometidos a cirugía. Los resultados obtenidos revelaron una supervivencia global a los 5 y 10 años del 33 % y 23 % en el grupo de irresecables, acercándose a la supervivencia del grupo de resecable, que fue del 48 y 33 % respectivamente. Con una tasa de conversión tras la QT del 12,5 %.

Los pacientes que presentan inicialmente enfermedad metastásica muy extensa o metástasis en varias localizaciones extrahepáticas y aquellos que no han obtenido respuesta a la QT de conversión o que han presentado progresión durante el tratamiento, son incluidos dentro del grupo de **definitivamente irresecables** (grupo III según la SEOM)<sup>63,64</sup>.

La QT sistémica paliativa se ha considerado tradicionalmente como ineficaz en el cáncer de colon diseminado y el riesgo de efectos adversos tóxicos a menudo se considera una contraindicación. Sin embargo, ensayos aleatorios durante la última década han demostrado que se puede esperar un efecto sobre la supervivencia y la calidad de vida; por tanto, en estos pacientes definitivamente irresecables los oncólogos deben de tener en cuenta este tipo de tratamiento con intención paliativa<sup>178</sup>.

En otros trabajos se ha comparado la supervivencia de este grupo de pacientes, al tratarlos exclusivamente con tratamiento de soporte y cuando se les administraba algún régimen de QT. Los resultados demostraron que en el primer caso la supervivencia no era mayor de 8 meses frente a la segunda opción que podrían alcanzar incluso los dos años<sup>179,180,181</sup>.

No obstante, como hemos visto anteriormente, el objetivo de la QT paliativa es controlar los síntomas y retrasar la progresión del tumor; siguiendo este concepto, hay autores que optan por la colocación de stent metálicos a fin de evitar la obstrucción durante el tratamiento quimioterápico, sobre todo en casos de cáncer colorrectal avanzado y metástasis irresecables<sup>182</sup>.

La RT también se puede emplear como terapia de cuidados paliativos, principalmente, en pacientes que tras resección del tumor de recto sufren una recidiva, y su objetivo fundamental es prolongar la supervivencia de los pacientes irresecables con lesiones sintomáticas<sup>183</sup>.



En definitiva, parece evidente que, en el momento actual la QT ofrece muchas opciones, con respuestas muy favorables y conversión de situaciones consideradas inicialmente “irresecables” a “potencialmente resecables”. La gestión de la resección del tumor primario y de las metástasis hepáticas sincrónicas es un tema de debate para los cirujanos y oncólogos y no hay evidencia científica suficiente que disponga en qué momento se debe realizar las cirugías por lo que lo más recomendable es valorar de forma individualizada a cada paciente.

#### **4.3.- Momento de realización de la cirugía hepática**

##### **4.3.1- Cirugía secuencial y cirugía sincrónica**

Históricamente tanto en los pacientes inicialmente resecables como en aquellos convertidos a resecables tras el tratamiento quimioterápico, se realizaba la secuencia tradicional, consistente en resecar en primer lugar el tumor primario y posteriormente tratar las metástasis hepáticas<sup>184</sup>.

Los autores que abogan por esta opción, defienden que de este modo se evita las complicaciones derivadas de una cirugía sincrónica, más tiempo quirúrgico y más morbilidad; además, observaron que el retraso de la resección hepática no aumentaba el riesgo de irresecabilidad de la enfermedad metastásica, sino que, por el contrario permite que el tratamiento con QT sistémica pueda disminuir la probabilidad de aparición de nuevas lesiones y de este modo aumentar la supervivencia<sup>185,186,187</sup>.

Sin embargo, hay otros autores que son contrarios a este modo de cirugía secuencial, opinando que conduce al paciente a un aumento de la hospitalización, con el coste económico que ello conlleva, a un aumento del stress, del dolor y de la angustia del pa-

ciente, que tiene que soportar dos intervenciones quirúrgicas cuando se podía haber resultado en una sola<sup>188,189</sup>.

La cirugía sincrónica es hoy en día una opción viable, sobre todo en ciertos pacientes seleccionados. Algunos estudios en la literatura rebelan resultados similares a corto plazo tanto en resecciones sincrónicas como en las retardadas, e incluso, realizando resecciones hepáticas mayores<sup>190,191,192</sup>. Otros estudios contradicen la afirmación anterior y opinan, que sí, existe una mayor morbi-mortalidad al realizar la cirugía sincrónica, principalmente en resecciones hepáticas mayores<sup>185,193</sup>.

Un reciente análisis retrospectivo multicéntrico *Mayo SC and cols*<sup>194</sup> estudió a 1041 pacientes entre 1982 y 2011 con metástasis hepáticas de CCR. No encontraron diferencias significativas en cuanto a las complicaciones ni a la mortalidad postoperatoria, en pacientes tratados de forma sincrónica o tratados de forma secuencial. No obstante, cuando se realizaban resecciones hepáticas mayores, que se definieron como la resección de más de tres segmentos hepáticos, se hacían más frecuentemente de forma secuencial en un 39%, que de forma simultánea un 24%. Resultados y conclusiones similares encontró *Slessner et al*<sup>195</sup> en su trabajo publicado en el año 2013.

*Reddy et al*<sup>196</sup> encontró que la variable denominada como resección hepática mayor, fue factor predictivo de forma independiente de morbilidad severa; y *Yin et al*<sup>197</sup> en su publicación del año 2013, establece unos criterios de selección de pacientes para la realización de cirugía sincrónica, que son: pacientes menores de 70 años, sin enfermedades concomitantes graves y la realización de resecciones que implican menos de cuatro segmentos hepáticos.

En algunos centros especializados en cirugía hepática se ha comprobado que este enfoque de resección simultánea de las metástasis hepáticas junto con el tumor prima-

rio, no es el más adecuado para ciertos pacientes, como son, los que presentan alta carga tumoral hepática, que requieren grandes resecciones anatómicas, tampoco en pacientes de edad avanzada y en aquellos con cáncer de colon localmente avanzado<sup>193,198</sup>.

#### **4.3.2.- Cirugía secuencial inversa o “primero el hígado”.**

En los últimos años se ha defendido una alternativa “primero el hígado”, conocida como estrategia inversa, donde las metástasis hepáticas se resecan antes que el tumor primario y por lo general tras un periodo de QT neoadyuvante; lo que permite además evaluar la respuesta del tumor a la QT, ayudando de esta manera a elegir a los pacientes que son candidatos a cirugía más agresiva<sup>199,200,201</sup>.

Fue descrito por primera vez en el año 2008 por *Mentha et al*<sup>199</sup> y muchos han sido los autores que han investigado la viabilidad de este enfoque terapéutico; cabe destacar a *Verhoef et al*<sup>202</sup> en el año 2009 que publicó el primer informe importante sobre el "enfoque de hígado primero", se centró en tumores localizados en recto debido a que estos pacientes no son adecuados para un enfoque sincrónico, porque durante el periodo de QT-RT neoadyuvante podrían sufrir una progresión de la enfermedad metastásica que empeoraría el pronóstico. Este autor, concluye que la terapia inversa es adecuada en pacientes con cáncer rectal localmente avanzado y metástasis hepáticas sincrónicas. Y en muchos casos se podría evitar la cirugía rectal inútil en pacientes con enfermedad metastásica incurable.

Otros autores estudiaron la supervivencia comparando los tres enfoques de tratamiento, cirugía sincrónica, secuencial y terapia inversa; éste es el caso del trabajo de *Brouquet et al*<sup>203</sup> que no encontró diferencias significativas en cuanto a la supervivencia

a los 5 años en los tres grupos; como conclusión, expone que la estrategia de terapia inversa puede considerarse como una opción alternativa en pacientes con enfermedad metastásica hepática avanzada y un primario asintomático.

Otro autor partidario de la terapia inversa fue *Mechteld de Jong and cols*<sup>204</sup> que recomienda este enfoque terapéutico, y hace hincapié en la importancia de tener precaución con las complicaciones del tumor primario.

Como conclusión, basándose en los estudios publicados, la estrategia inversa puede considerarse principalmente en los siguientes supuestos<sup>204,205</sup>.

- Tumor primario resecable con alta carga de enfermedad metastásica hepática; en este caso, es necesario tratar primero el hígado con QT neoadyuvante y resección hepática, ya que puede influir en la supervivencia a largo plazo.
- Tumor primario rectal localmente avanzado con baja carga de enfermedad hepática; es recomendable el tratamiento con QT-RT neoadyuvante previa a la cirugía rectal y mientras se puede realizar la resección hepática.
- Tumor primario localmente avanzado, con alta carga de metástasis hepáticas.

No obstante, el principal objetivo es estudiar cada caso individual y ser discutido en un Comité multidisciplinar y adoptar la medida más recomendable en cada caso.



## ***II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS***

---



### **1.- Hipótesis:**

La hipótesis del trabajo es analizar si la resección del tumor primario constituye una opción terapéutica conveniente en pacientes con Carcinoma Colorrectal y Metástasis Hepáticas sincrónicas e irresecables.

### **2.- Objetivos:**

#### **2.1.- Objetivo principal:**

- Estudio y análisis de la morbi-mortalidad y supervivencia de los pacientes con carcinoma colorrectal y metástasis hepáticas sincrónicas e irresecables, sometidos a cirugía del tumor primario.

#### **2.2.- Objetivos secundarios:**

- Estudio y análisis de la morbi-mortalidad y supervivencia de los pacientes con carcinoma colorrectal y metástasis hepáticas sincrónicas e irresecables, pero convertidas a resecables tras el tratamiento con QT.
- Describir las complicaciones debidas a la cirugía del tumor primario.
- Describir las complicaciones debidas a la cirugía de las metástasis hepáticas en pacientes convertidos a resecables.
- Estudio del tratamiento quimioterápico: efectos secundarios y respuesta a la quimioterapia.
- Análisis de la recidiva y de la progresión de la enfermedad metastásica.
- Supervivencia libre de enfermedad en pacientes convertidos a resecables.
- Analizar los posibles factores predictivos que puedan influir en la morbi-mortalidad y supervivencia de los pacientes del estudio.





### ***III. MATERIAL Y MÉTODO***

---



### **1.- Diseño del estudio:**

Estudio observacional descriptivo longitudinal

### **2.- Población a estudio:**

La población procede de una base de datos recopilada entre los años 1992 al 2012; que incluía a 1936 pacientes que acudieron al Servicio de Cirugía General del Hospital Clínico San Carlos para ser tratados del tumor colorrectal; y pertenecían al área 7 de Salud de la Comunidad de Madrid. De esta amplia base de datos se obtuvo los pacientes del estudio comprendidos en el periodo de años del 2001 al 2012.

La información contenida en dicha base procede de:

- Revisión de las historias clínicas de los pacientes (con autorización del Departamento del Archivo del hospital).
- Informes de quirófano y de alta médica del servicio de Cirugía General
- Informes de consultas externas de Cirugía y de otros servicios como, Oncología o el Sº de Paliativos.
- Informes de exitus.
- Informes de Anatomía Patológica.
- Informes de Radiología
- Datos y parámetros analíticos.
- Decisiones del Comité de Tumores Multidisciplinar

### **3.- Muestreo:**

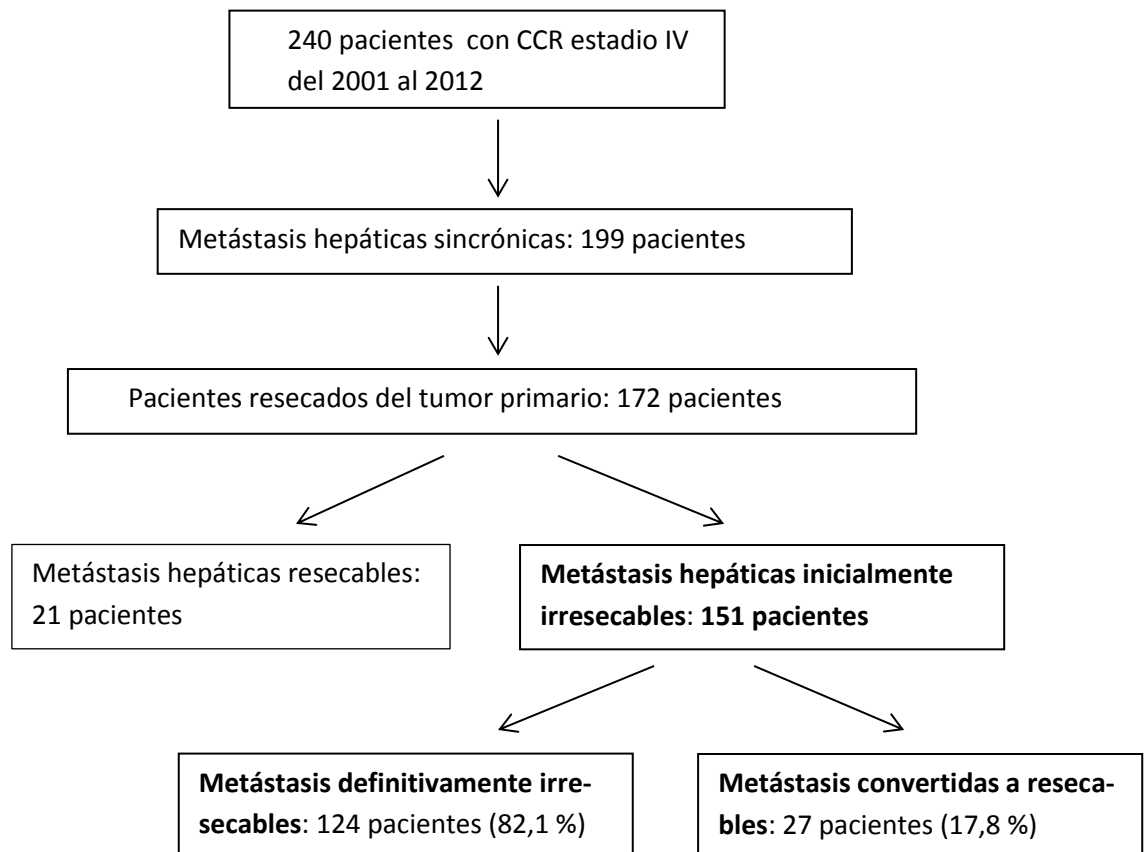
Consecutivo no probabilístico.

#### **4.- Criterios de selección:**

- **Inclusión:** Fueron incluidos los pacientes de ambos sexos, sin límite de edad, diagnosticados de cáncer de colon o de recto con metástasis hepáticas sincrónicas e inicialmente no resecables, (las metástasis podían afectar a otras localizaciones, pero siempre asociadas a la hepática). Que fueron sometidos todos ellos a resección del tumor primario en el periodo de tiempo comprendido entre los años del 2001 a 2012.
- **Exclusión:** Quedaron excluidos del estudio todos aquellos pacientes que aun siendo diagnosticados de tumor colorrectal estadio IV:
  - No pertenecían al periodo de estudio
  - El tumor primario no fue resecado
  - No presentaban enfermedad metastásica en localización hepática
  - Las metástasis hepáticas aparecieron posteriores al diagnóstico o fueron resecables de inicio.

#### **5.- Tamaño muestral:**

Los pacientes del estudio se seleccionaron de forma consecutiva de la base de datos mencionada anteriormente. Se hizo una primera extracción de 240 pacientes, que constituían los pacientes con CCR estadio IV diagnosticados dentro del periodo de estudio elegido. Tras esta fase y al aplicar los criterios de inclusión calculando el tamaño muestral necesario para conseguir resultados estadísticamente significativos, se obtuvo 151 pacientes que serán analizados en este estudio (*Algoritmo 2*).



**Algoritmo 2.-** Obtención de los pacientes del estudio

## 6.- Variables del estudio:

Unas son variables originales recogidas directamente de las fuentes utilizadas y otras, son variables modificadas y transformadas, que han tenido que ser añadidas para profundizar en el estudio.

### A.- Variables relacionadas con datos de los pacientes:

A.1.- Edad (en años) en el momento del diagnóstico de la enfermedad.

A.2.- Género (hombre, mujer).

## **B.- Variables relacionadas con el tumor primario colorrectal.**

B.1.- Localización del tumor primario: Se utilizó las divisiones anatómicas según la codificación acordada en la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología CIE-O3 de la OMS, en su tercera versión de la Organización Pan-americana de la Salud de 2003 <sup>206</sup>.

- Recto:
  - R distal: 0-5 cm del margen anal.
  - R medio: 6-10 cm del margen anal
  - R proximal : 11-15 cm del margen anal
- Sigma
- Colon descendente
- Angulo esplénico
- Colon transverso
- Angulo hepático
- Colon ascendente
- Ciego

B.2.- Síntomas relacionados con el tumor primario:

- Pacientes con síntomas
- Pacientes asintomáticos

B.3.- Tipos histológicos del tumor primario: los tipos histológicos encontrados en nuestra serie y que pertenecen a la clasificación de la CIE-O3 <sup>206</sup>.

- Adenocarcinoma.
- Adenocarcinoma infiltrante
- Adenocarcinoma mucinoso o mucoide

B.4.- Grado de diferenciación <sup>206</sup>.

- Bien diferenciado. Grado 1 (> 95% formación glándular)
- Moderadamente diferenciado. Grado 2 (50- 95% formación glándular)
- Poco diferenciado. Grado 3 (<50% formación glándular).

## B.5.- Número de ganglios de la pieza quirúrgica: obtenidos y afectados.

**C.- Variables relacionadas con marcadores tumorales séricos:** los niveles y puntos de corte empleados son los recomendados por la ASCO (Asociación Estadounidense de Oncología Clínica) y son los más utilizados en las publicaciones <sup>25,26</sup>.

## C.1.- CEA preoperatorio

- CEA: tres niveles (<5 ng/dl, 5-10 ng/dl, >10ng/dl).
- CEA: dos niveles (< 5 ng/dl y > 5 ng/dl).

## C.2.- CA 19,9 preoperatorio (niveles: &lt;37ng/dl, &gt;37ng/dl)

**D.- Variables relacionadas con la estadificación y extensión tumoral**

El concepto de estado diseminado es recogido por la SEER como “Metástasis a distancia”. Implica extensión sin continuidad aparente, el tumor ha crecido más allá de los tejidos adyacentes y ha desarrollado tumores secundarios o metastásicos.

D.1.- Se han tomado como referencia los estadios establecidos por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) basados en la clasificación TNM edición del 2010 <sup>16</sup>.

- T: T1; T2; T3; T4 (T4a,T4b)
- N: N1 (N1a,N1b,N1c); N2 (N2a,N2b)
- M: M1 (M1a, M1b)



## **E.- Variables relacionadas con la enfermedad metastásica.**

El diagnóstico del número y localización de la enfermedad metastásica se realizó a través de los estudios de extensión preoperatorios, utilizando técnicas de imagen principalmente TC, ECO y RMN; y mediante la exploración intraoperatoria realizada por el cirujano (información obtenida de los informes quirúrgicos).

### **E.1.- Cuantificación de las metástasis hepáticas**

- Localización:
  - Múltiples / bilaterales
  - 1 o 2 LOES en el mismo lóbulo
  - 3 o más LOES en distintos lóbulos
- Porcentaje de hígado afecto:
  - < 25 %
  - 26- 50%
  - 51- 75%
  - 76- 100%

### **E.2.- Otras localizaciones además de la hepática**

- Pulmón
- Peritoneal
- otras: útero, ovarios, vejiga, intestino delgado

## **F.- Variables relacionadas con la cirugía del tumor primario.**

Estos datos se han obtenido de los informes quirúrgicos incluidos en las historias clínicas de cirugía.

### **F.1.- Fecha de la cirugía del tumor primario**

F.2.- Técnicas quirúrgicas empleadas

- Hemicolectomía derecha
- Hemicolectomía derecha ampliada.
- Hemicolectomía izquierda.
- Resección segmentaria del colon
- Sigmoidectomía
- Colectomía subtotal.
- Panproctocolectomía + ileostomía
- Intervención de Hartmann
- Resección anterior baja
- Amputación abdómino-perineal.
- Resección endoanal local.

F.3.- Complicaciones tras la cirugía.

- Infección de herida quirúrgica
- Evisceración
- Sangrado, hemoperitoneo.
- Dehiscencia de anastomosis.
- Fístula intestinal.
- Colección intrabdominal: perianastomótica, presacra
- Íleo paralítico.
- Fístula vesical o ureteral.
- Isquemia intestinal.
- Complicaciones de colostomía: necrosis, hundimiento.
- Complicaciones médicas:

- Infección urinaria.
- Neumonía.
- Bacteriemia.
- Insuficiencia hepática.
- Sepsis, shock.
- TEP

F.4.- Porcentaje de reintervención por las complicaciones quirúrgicas.

F.5.- Mortalidad postoperatoria (dentro de los primeros 30 días tras la cirugía).

#### **G.- Variables relacionadas con la cirugía de las metástasis hepáticas.**

G.1.- Metástasis definitivamente irresecables al diagnóstico:

Se incluyen las metástasis que no cumplen los criterios de resección según el *“Consenso sobre el Tratamiento multidisciplinar del CCR con metástasis hepática (AHBPA/SSO/SSAT)”*<sup>163</sup>; en base a datos radiológico (TAC, ECO y RMN) y clínicos del paciente, siguiendo la decisión del Comité Multidisciplinar del Hospital de referencia.

G.2.- Metástasis convertidas a resecables:

Se incluyen las metástasis que inicialmente no cumplen los criterios de resección, pero tras la QT de conversión se convierten en resecables. La elección de los pacientes que pertenecen a este grupo se llevó a cabo según el protocolo establecido en el Hospital de referencia, y discutido de forma individual en el Comité Multidisciplinario de tumores de colon y recto.

G.3.- Técnicas quirúrgicas empleadas en la cirugía de las metástasis.

- Metastasectomías

- Segmentectomías de 1 o 2 segmentos.
- Sectorectomía lateral izquierda.
- Hepatectomía derecha o izquierda.
- Hepatectomía central.

#### **H.-Variables relacionadas con el tratamiento quimioterapico**

Los datos se han obtenido de las historias clínicas de Oncología. Los distintos regímenes de QT empleados están basados en las recomendaciones de las Guías Clínicas de actuación de NCCN. *Clinical practice Guidelines in Oncology. Colon Rectal Cáncer*<sup>67</sup>. Tratamiento QT de conversión y QT adyuvante:

##### **H.1.- Fármacos de QT empleados:**

- Combinaciones: Folfox, Folfiri, Xeliri, Xelox
- 5 Fu
- Capecitabina
- Oxaliplatino
- Irinotecan
- Bevacizumab
- Cetuximab
- Panitumumab
- Tomudex
- Alimta
- Aflibercept
- UFT (Tegafur + Uracilo)
- Regorafenib

- Mitomicina-C

## H.2.- Efectos secundarios de ambas quimioterapias

- Atóxico
- Astenia/anorexia
- Gastro-intestinales
- Mucositis
- Neurotoxicidad
- Toxicidad cardíaca
- Toxicidad hepática
- Toxicidad ocular
- Síndrome mano-pie
- Toxicidad cutánea
- Hiperpigmentación
- Paroníquia
- Alopecia
- Citopenias: trombocitopenias, neutropenias, anemia.
- Reacción anafiláctica.

## H.3.- Respuesta al tratamiento de la QT de conversión y adyuvante:

La respuesta a la QT se midió de tres formas: teniendo en cuenta parámetros radiológicos de TAC, RMN y PEC-TC, también por el valor de los marcadores tumorales (CEA y Ca 19,9) y por la situación clínica del paciente (empeoramiento o mejoría de los síntomas).

Los criterios radiológicos más utilizados son los Criterios RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)<sup>207,208</sup>. Por tanto, se definieron cuatro tipos de respuesta a la QT<sup>209, 210</sup>:

- Respuesta completa (RC): cuando desaparecen las lesiones medibles y evaluables sin que aparezcan nuevas lesiones, con ausencia de síntomas y normalización de marcadores, durante al menos 4 semanas.
- Respuesta parcial (RP): cuando se reduce al menos un 30% la suma de los diámetros de las lesiones diana.
- Progresión de la enfermedad (PE): cuando aumenta el 20%, cuando se produce un incremento absoluto de al menos 5 mm en la suma de los diámetros de las lesiones diana, o aparecen nuevas metástasis o progresan las lesiones no diana.
- Enfermedad estable (EE): no hay suficiente reducción o suficiente incremento para considerarla RP o PE respectivamente.

#### **I.- Variables relacionadas con la recidiva y progresión de la enfermedad metastásica**

I.1.- Tiempo en meses de progresión de la enfermedad metastásica.

I.2.- Formas de progresión de la enfermedad metastásica

- Situación clínica del paciente
- serológica (niveles plasmáticos de marcadores tumorales)
- radiológica<sup>207,208</sup>.

I.3.- Supervivencia libre de enfermedad en metástasis convertidas a resecables

#### **J.- Tiempo en meses de seguimiento del paciente**

Tiempo desde el diagnóstico del CCR y de las metástasis hasta el fallecimiento del paciente o hasta la finalización del estudio en Febrero del 2014.

#### **K.- Fecha y causa del fallecimiento.**

Obtenidas de los informes del Sº de Oncología y de Cuidados Paliativos

#### **L.- Variables modificadas o transformadas:**

##### **L.1.- Décadas de edad:**

La población del estudio se ha dividido en seis grupos de décadas de edad, para conseguir grupos representativos:

- 41- 50 años
- 51- 60 años
- 61-70 años
- 71-80 años.
- 81-90 años
- 91 o más años

##### **L2.- Años de diagnóstico:**

- 2001-2004
- 2005-2007
- 2008-2012

Se distribuyen los años de diagnóstico de los pacientes en tres intervalos; esta división se realizó de esta manera por dos motivos: por un lado, el empleo principalmente a partir del año 2004 de los nuevos agentes de QT para el tratamiento del

CCR metastásico; y por otro lado, la creación a partir del año 2007 de la Unidad de Cirugía Hepática y del Comité Multidisciplinar en el hospital de referencia. De este modo, se obtuvieron grupos de pacientes que recibieron actitudes terapéuticas similares.

L.3.- Afectación metastásica múltiple:

- Hepáticas
- Hepáticas + pulmonares
- Hepáticas + implantes peritoneales
- Hepáticas + pulmonares + peritoneales
- Hepáticas + otras: útero, ovarios, vejiga, intestino delgado

## **7.- Material para medir las variables**

Se emplean las historias clínicas del Hospital Clínico San Carlos, tanto las obtenidas a través del sistema informático propio del hospital, como las de soporte en papel del Departamento de Archivos.

## **8.- Método de medida de las variables**

Revisión metódica de las historias clínicas para la obtención de los datos necesarios (clínicos, analíticos, marcadores tumorales, histológicos, quirúrgicos, oncológicos, etc). Estos datos se recogieron de forma codificada en una tabla de Excel para posteriormente realizar el análisis estadístico.

## **9.- Método estadístico.**

Como programa estadístico se utilizó la aplicación SPSS<sup>®</sup> (Statistical Package for the Social Sciences, Inc. Chicago, Illinois, USA) en su versión 15 para Windows<sup>®</sup>.



### **9.1.- Estadística descriptiva**

Para el análisis descriptivo de las variables cuantitativas se emplearon, como índices de tendencia central y de dispersión: la media aritmética y su desviación típica, o también la mediana y el rango intercuartílico, dependiendo de la asunción o no, del supuesto de la normalidad de las distribuciones, determinado mediante el test de Kolmogorov-Smirnov (K-S). Para las variables categóricas se utilizaron sus frecuencias absolutas y relativas en tantos por ciento.

Como representaciones gráficas se usaron los diagramas de barras o de sectores. Para los estudios de supervivencia, la curva de supervivencia acumulada generada por las tablas de supervivencia.

### **9.2.- Estadística analítica**

La medida de asociación entre dos variables categóricas se efectuó mediante la Chi-cuadrado de Pearson, o la prueba exacta de Fisher si ambas eran dicotómicas; en cuyo caso, la valoración del efecto se realizó mediante la estimación del riesgo (RP) y su precisión con su intervalo de confianza del 95%.

La medida de asociación entre una variable independiente politómica y otra variable dependiente cuantitativa, se estimó con el test F de Snedecor (ANOVA de una vía). Las comparaciones múltiples post hoc se efectuaron mediante el test de Bonferroni

El estudio de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan Meier. La comparación de curvas de supervivencia, por la presencia de dos o más factores, se realizó mediante el cálculo de Log Rank.

Se hizo un análisis de riesgos proporcionales de Cox, cuantificando el efecto mediante las correspondientes OR y la precisión con su intervalo de confianza del 95%. Fueron candidatas a participar en este modelo multivariable aquellas variables que en el estudio de supervivencia de Kaplan Meier hubieran obtenido una  $p < 0,250$ .

En todos los casos, como grado de significación estadística se consideró un valor de  $p < 0,05$ .

## **10.- Aspectos éticos y confidencialidad**

### **10.1.- Aspectos éticos y legales:**

Este trabajo respeta las normas éticas y legales aplicables a este tipo de estudios, y sigue las normas de buena práctica clínica en su realización según la Ley 14/2007 del 4 de julio de Investigación Biomédica.

Se solicitó aprobación al Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos para la realización del estudio. Dicho Comité concedió la autorización así como, en su caso, la publicación de los resultados.

### **10.2.- Confidencialidad:**

Todos los hallazgos obtenidos en esta investigación se mantendrán confidenciales, garantizando el cumplimiento de los principios establecidos en la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999 del 13 de diciembre y facilitando el ejercicio de los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición.

Los sujetos del estudio se identificaron con un número de orden correlativo más el correspondiente al año del diagnóstico de la enfermedad, por tanto, la base de datos utilizada no contiene ninguna información que pudiera identificar a los sujetos por care-

cer del nexo correspondiente. En caso de publicación de los resultados del estudio no se revelará la identidad de los pacientes.

## ***IV. RESULTADOS***

---



## 1.- Características de los pacientes del estudio

### 1.1.- Número de pacientes diagnosticados por año.

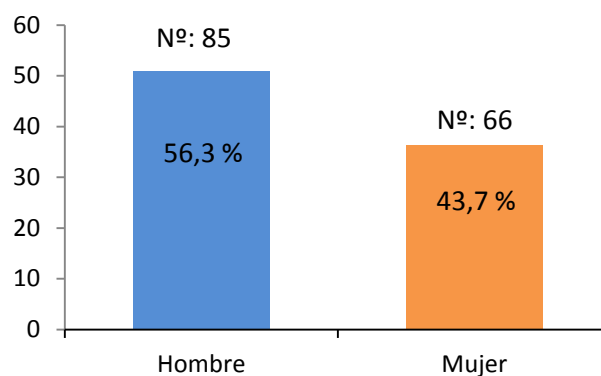
En el periodo de estudio se han recogido el número de pacientes diagnosticados en cada año; durante el 2007, 2008 y 2010 se concentran el mayor porcentaje de pacientes (*Tabla 7*).

**Tabla 7.-** Número de pacientes diagnosticados por año.

Año	Frecuencia	Porcentaje
2001	2	1,33 %
2002	4	2,6 %
2003	8	5,3 %
2004	10	6,6 %
2005	5	3,3 %
2006	13	8,6 %
2007	20	13,2 %
2008	26	17,2 %
2009	15	9,9 %
2010	20	13,2 %
2011	13	8,6 %
2012	15	9,9 %
Total	151	100%

### 1.2.- Distribución por sexos

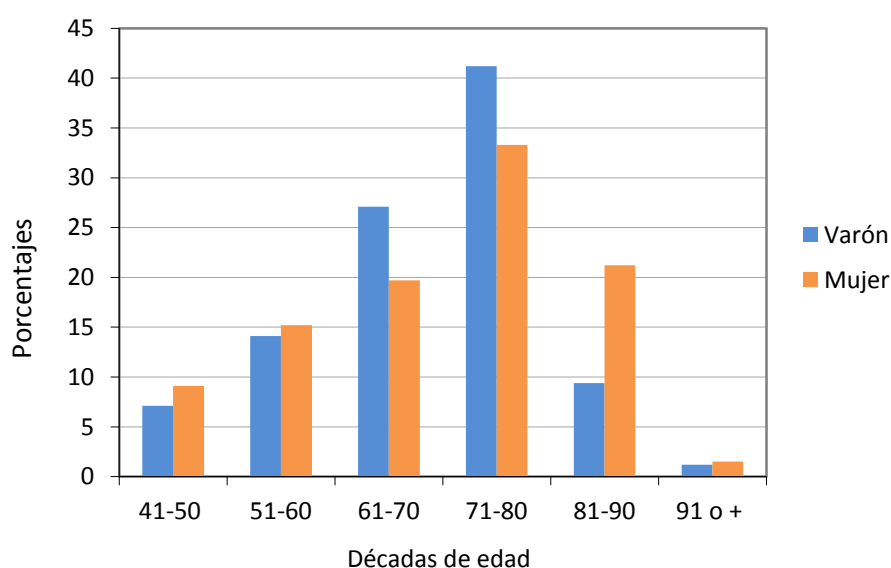
La relación hombre/mujer fue de 1,2:1 (*Figura 5*)



**Figura 5.-** Distribución por sexos de la población de estudio

### 1.3.- Distribución por décadas de edad y por sexos.

La edad media fue de 68,66 años con una desviación típica (DT) de 11,39; existen muy leves diferencias en ambos sexos, los varones presentaron una edad media de 68,14 años (DT: 10,6) y las mujeres de 69,33 años (DT: 12,39).



**Figura 6.- Distribución por sexos y por décadas de edad.**

Durante la década de los 71 a 80 años es donde se diagnostican la mayor parte de los tumores, tanto en varones (41,2 %) como en mujeres (33,3 %); existiendo diferencia de porcentaje entre ambos sexos a favor de los varones (Figura 6).

En el intervalo de edad de 81 a 90 años también existe una diferencia entre ambos sexos, pero en este caso a favor de las mujeres (21,2 % frente a 9,4 %). El número de

pacientes encontrados en las décadas extremas de la vida, de 41 a 50 años y a partir de los 90 años, es muy escasa tan sólo 12 pacientes y 2 pacientes respectivamente (*Figura 6*).

Todas estas diferencias observadas en la población de estudio, no han presentado significación estadística.



## 2.- Estudio del tumor primario Colorrectal

### 2.1.- Localización del tumor primario.

Se distribuyen los pacientes del estudio en función de las distintas localizaciones del tumor primario colorrectal, las divisiones anatómicas fueron detalladas en el capítulo de material y métodos.

**Tabla 8.- Distribución del tumor primario siguiendo las divisiones anatómicas.**

Localización		Frecuencias	Porcentaje
Recto 55 (36,4 %)	Distal	15	10 %
	Medio	24	16 %
	Proximal	16	10,5 %
Sigma		45	29,8 %
Colon descendente		9	6 %
Angulo esplénico		11	7,3 %
Colon transverso		2	1,3 %
Angulo hepático		5	3,3 %
Colon ascendente		7	4,6 %
Ciego		17	11,3 %

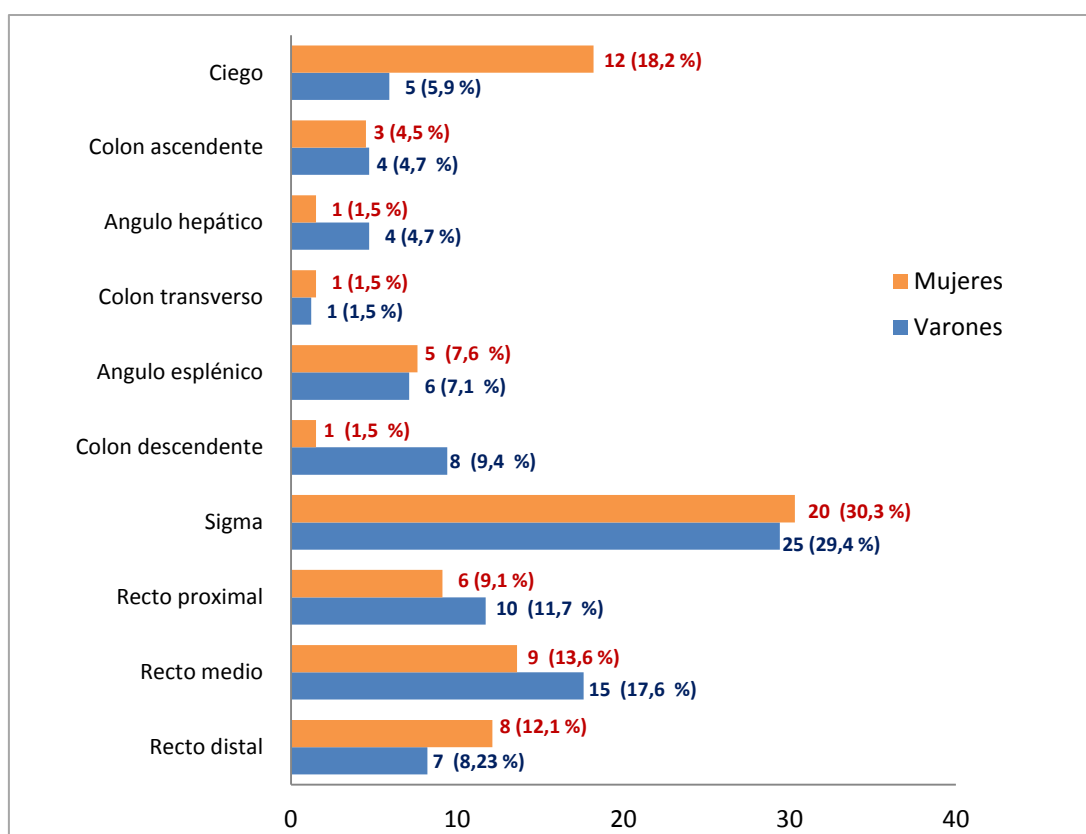
La localización más frecuente del tumor primario es en recto 55 pacientes (36,4 %) y principalmente predomina el recto medio con un 16 %. Los tumores de recto proximal y distal presentan similares porcentajes (*Tabla 8*).

En cuanto a los tumores localizados en colon los más frecuentes fueron los de sigma 45 pacientes (29,8 %), seguido por los tumores localizados en ciego 17 pacientes (11,3 %) y los de ángulo esplénico un 7,3 % (*Tabla 8*).

Las localizaciones menos frecuentes corresponden al colon transverso y colon ascendente 1,3 % y 4,6 % respectivamente (*Tabla 8*).

## 2.2- Distribución de la localización del tumor primario por sexos.

El análisis de los datos refleja que existe una diferencia de frecuencias a favor de los varones en los tumores localizados en colon descendente, en recto proximal y en recto medio. Sin embargo, los tumores rectales distales son más frecuentes en mujeres, un 12,1% frente a varones con un 8,23 %; y la localización en sigma es prácticamente similar en ambos sexos (*Figura 7*).



**Figura 7.-** Localización del tumor primario distribuidos por sexos.

La mayor diferencia de porcentajes encontrados entre ambos sexos en cuanto a la localización del tumor primario, es en ciego, predominando más en mujeres que en hombres 18,2 % vs 5,9 % (*Figura 7*).

Al aplicar una Chi-cuadrado y analizar si la distribución por sexos de la localización del tumor primario presenta significación estadística, se observa, que en la población de estudio no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las localizaciones del tumor primario excepto en los tumores localizados en ciego (*Tabla 9*).

**Tabla 9.-** Prueba de Chi-cuadrado y “p” valor: tumores de ciego relacionando hombre-mujer

Pruebas Chi-cuadrado	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,625	1	,018
Corrección por continuidad(a)	4,462	1	,035
Razón de verosimilitudes	5,650	1	,017
Asociación lineal por lineal	5,588	1	,018
N de casos válidos	151		

**Tabla 10.-** Estimación de riesgo de padecer tumor de ciego

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Superior	Inferior
Razón de las ventajas para género (Hombre / Mujer)	0,281	0,094	0,844
Para la cohorte Tumor de ciego = SI	0,324	0,120	0,873
Para la cohorte Tumor de ciego = NO	1,150	1,015	1,304
N de casos válidos	151		

La diferencia de porcentajes entre varones y mujeres no es debido al azar; los varones presentan un 67 % menos riesgo de padecer un tumor colorrectal en ciego, con una  $p = 0,018$  y un IC al 95 % entre 12 % y 87,3 % (*Tablas 9 y 10*).

### 2.3.- Localización del tumor primario distribuidos por décadas de edad.

Al estudiar la distribución de las localizaciones del tumor primario respecto a los grupos de edad por décadas, se observa, que los pacientes de edad comprendida entre los 81 y 90 años presentan más frecuentemente tumores localizados en recto 21 pacientes (8,8 % recto distal, 15,8 % en recto medio y 12,2 % en recto proximal); pero si tenemos en cuenta sólo los localizados en recto distal, son más frecuentes entre los 51 y 60 años un 18,1 % (*Tabla 11*). Los tumores de ciego afectan en su mayoría a personas entre los 71 y 80 años. Y un 39 % de los tumores de sigma se diagnostican entre los 61 y 70 años de edad (*Tabla 11*).

**Tabla 11.-** Frecuencias de las localizaciones del tumor primario en función de las décadas de edad.

Localización	Décadas de edad					
	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	91 o más
Recto Distal	2 (16,7%)	4 (18,1%)	1 (2,8 %)	5 (8,8%)	3 (13,6 %)	----
Recto Medio	4 (33,3%)	1 (4,5 %)	7 (19,4%)	9 (15,8 %)	3 (13,6 %)	----
Recto Proximal	2 (16,6%)	3 (13,6 %)	2 (5,6 %)	7 (12,2 %)	2 (1 %)	----
Sigma	2 (16,7 %)	7 (31,8 %)	14 (38,9 %)	19 (33,3 %)	3 (13,6 %)	----
Colon descendente	----	2 (9,1 %)	4 (11,1 %)	1 (1,8 %)	2 (9,1 %)	----
Angulo esplénico	----	2 (9,1 %)	2 (5,6%)	4 (7 %)	2 (9,1%)	1 (50 %)
Colon transverso	----	----	1 (2,8 %)	----	1 (4,5 %)	----
Angulo hepático	1 (8,3 %)	1 (4,5 %)	1 (2,8 %)	2 (3,5 %)	----	----
Colon ascendente	----	1 (4,5 %)	2 (5,6 %)	3 (5,3%)	-----	1 (50 %)
Ciego	1 (8,3 %)	2 (9,1 %)	2 (5,6 %)	8 (14 %)	4 (18,2 %)	----
TOTAL	12 (8%)	22 (14,5 %)	36 (23,8 %)	57 (37,7 %)	22 (14,5 %)	2 (1,3 %)

En la población de estudio, todos los tumores colorrectales independientemente de la localización debutan principalmente en el grupo de edad de 71 a 80 años; pero esta asociación no presenta significación estadística en ninguno salvo en los tumores localizados en colon ascendente con un “p” valor de 0,05; cabe esperar que aumentando el tamaño muestral del estudio, y por ende la potencia del mismo, los resultados serían más significativos.

#### **2.4.- Tipos histológicos y grado de diferenciación del tumor primario**

El tipo histológico más frecuente es el Adenocarcinoma tipo intestinal 128 pacientes un 84,7 %, seguido de la variedad infiltrante y del mucinoso o coloide con un 8 % y 7,3 % respectivamente (*Tabla 12*).

***Tabla 12.- Frecuencia de los tipos histológicos del tumor primario.***

Tipo histológico	Frecuencia	Porcentaje
Adenocarcinoma intestinal	128	84,7 %
Adenocarcinoma infiltrante	12	8 %
Adenocarcinoma mucinoso	11	7,3 %
Total	151	100 %

Tras el estudio de Anatomía Patológica de la pieza quirúrgica, se observa que la mayoría corresponde a tumores bien diferenciados un 51,7 % y sólo un 10,6 % de los casos son tumores poco diferenciados (*Tabla 13*).

**Tabla 13.- Porcentaje de pacientes en función del grado de diferenciación del tumor.**

Grado de diferenciación	Frecuencia	Porcentaje
Poco diferenciado	16	10,6 %
Moderadamente diferenciado	57	37,7 %
Bien diferenciado	78	51,7 %
Total	151	100 %

## 2.5.- TNM. Tamaño del tumor (T). Ganglios afectados (N)

Los parámetros T y N de la clasificación TNM de los tumores primarios se exponen a continuación:

**Tabla 14.- Porcentaje de pacientes en función del T (TNM)**

Tamaño T	Frecuencia	Porcentaje
T1	1	0,7 %
T2	8	5,3 %
T3	114	75,5%
T4	28	18,5 %
Total	151	100 %

La mayor parte de los pacientes, un 75,5 %, presentan un tumor primario T3, seguido por los que tienen un tumor T4 (18,5%); menos porcentaje representan los T2 y T1 (5,3 % y 0,7 % respectivamente). *Tabla 14*

Un 62,5 % de los pacientes eran N2 y dentro de este parámetro el subgrupo N2b (más de 7 ganglios afectados) fue el más numeroso, con un total de 67 pacientes. Los pacientes con afectación ganglionar N1 lo constituyen un 19,9 % (*Tabla 15*).

En cuanto a los pacientes con tumores primarios N0 a pesar de tratarse del estadio IV aparecen en un 17,9 % (27 pacientes); pero en 12 de estos pacientes el número de ganglios obtenidos del examen de la pieza quirúrgica fue menor de 10 (*Tabla 15*).

**Tabla 15.- Porcentaje de pacientes en función del N (TNM)**

	Ganglios N	Frecuencia	Porcentaje
N0 27 pacientes	N0	27	17,9 %
N1 30 pacientes	N1a	5	19,9 %
	N1b	22	
	N1c	3	
N2 94 pacientes	N2a	27	62,5 %
	N2b	67	
	Total	151	100 %

La categoría M en la clasificación TNM se subdivide en M1a y M1b, en el estudio 91 pacientes un 60,3 % eran M1a y 60 pacientes un 39,7 % se engloban en M1b.

### 3.- Síntomas al diagnóstico de los pacientes con CCR. Supervivencia.

Del total de los pacientes con CCR y metástasis irresecables al diagnóstico un 5,3 % (8 pacientes) no presentaron ningún síntoma, su diagnóstico se hizo de forma casual tras estudio por otras patologías; el 94,7 % restante sí presentaron síntomas al diagnóstico. En este último grupo los síntomas más frecuentes fueron: rectorragia 32,5 %, dolor abdominal 20%, anemia 17,2 %, obstrucción intestinal 12,6 %, alteraciones del ritmo intestinal 12,6% y síndrome constitucional con un 11,3 %; otros síntomas se manifestaron con menor frecuencia como son: estreñimiento, tenesmo, dolor anal o absceso perianal.

Al analizar los ocho pacientes asintomáticos al diagnóstico se han obtenido los siguientes resultados: a dos de ellos se les realizó cirugía hepática de forma secuencial (combinaciones de resecciones mayores y metastasectomías); ambos, presentaron progresión de las metástasis hepáticas tras la cirugía a los 18 y 5 meses respectivamente, y tras un periodo de seguimiento de 27 y 36 meses fallecieron.

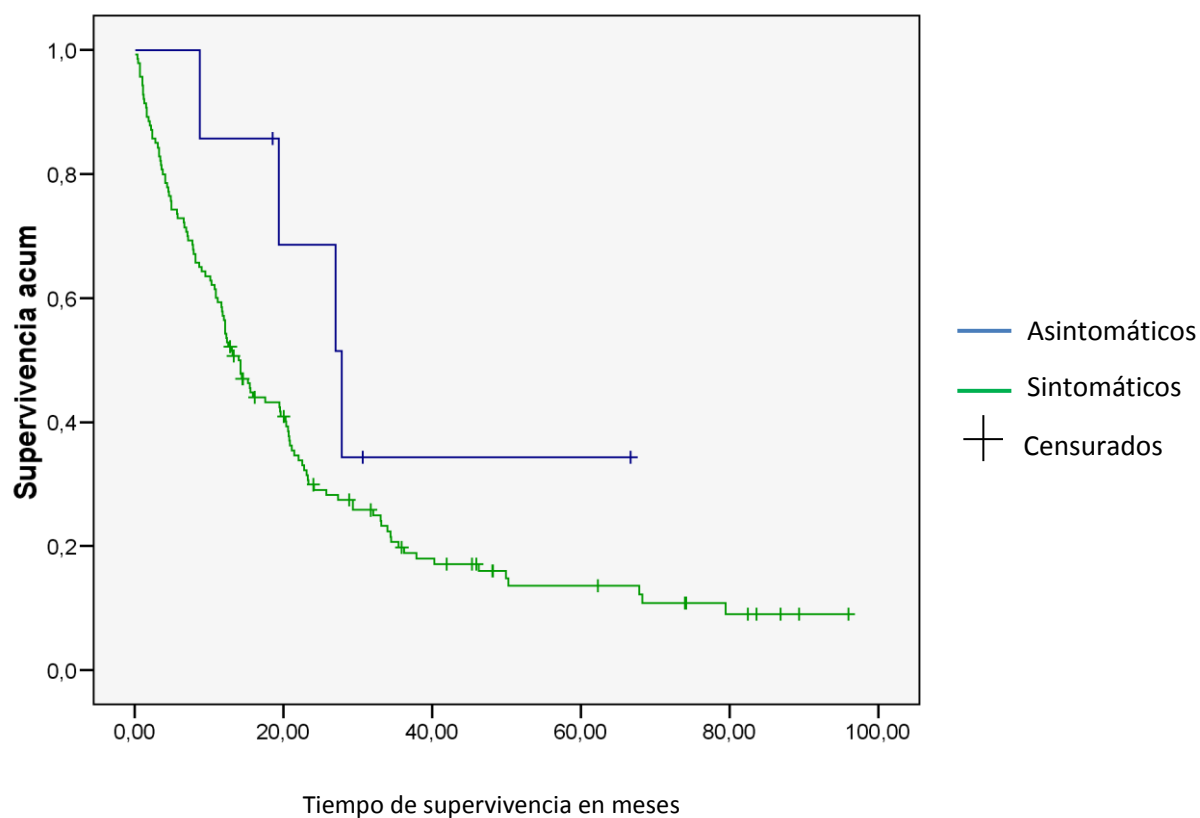
El resto de pacientes asintomáticos no fueron sometidos a resección de las metástasis hepáticas, sino tratados tras cirugía del tumor primario con QT. Tres de ellos permanecían vivos al finalizar el periodo de observación, tras un seguimiento de 17, 24 y 66 meses.

El cálculo de la mediana de supervivencia en los dos grupos, sintomáticos y asintomáticos al diagnóstico, muestra que la supervivencia es mayor en los pacientes asintomáticos, 27,8 meses (2,3 años) frente a 14 meses. Pero esta asociación no obtuvo significación estadística  $p=0,16$  (Tabla 16 y Figura 8).



**Tabla 16.- Supervivencia en pacientes sintomáticos y asintomáticos**

Supervivencia en meses		Intervalo de confianza al 95 %		
Grupos	Estimación Mediana	Error típico	Límite inferior	Límite superior
Asintomáticos	27,800	4,818	18,357	37,243
Sintomáticos	13,933	1,324	11,339	16,528
Global	14,233	2,747	8,849	19,617



**Figura 8.-** Curvas de supervivencia de Kaplan Meier: comparación entre los pacientes sintomáticos y asintomáticos al diagnóstico

#### 4.- Análisis de los marcadores tumorales al diagnóstico

##### 4.1.- Antígeno carcinoembrionario (CEA) preoperatorio. Supervivencia

El CEA preoperatorio de los pacientes del estudio se ha dividido en intervalos de valores (*Tabla 17*).

**Tabla 17.-** Valores plasmáticos del CEA preoperatorio distribuido en tres intervalos.

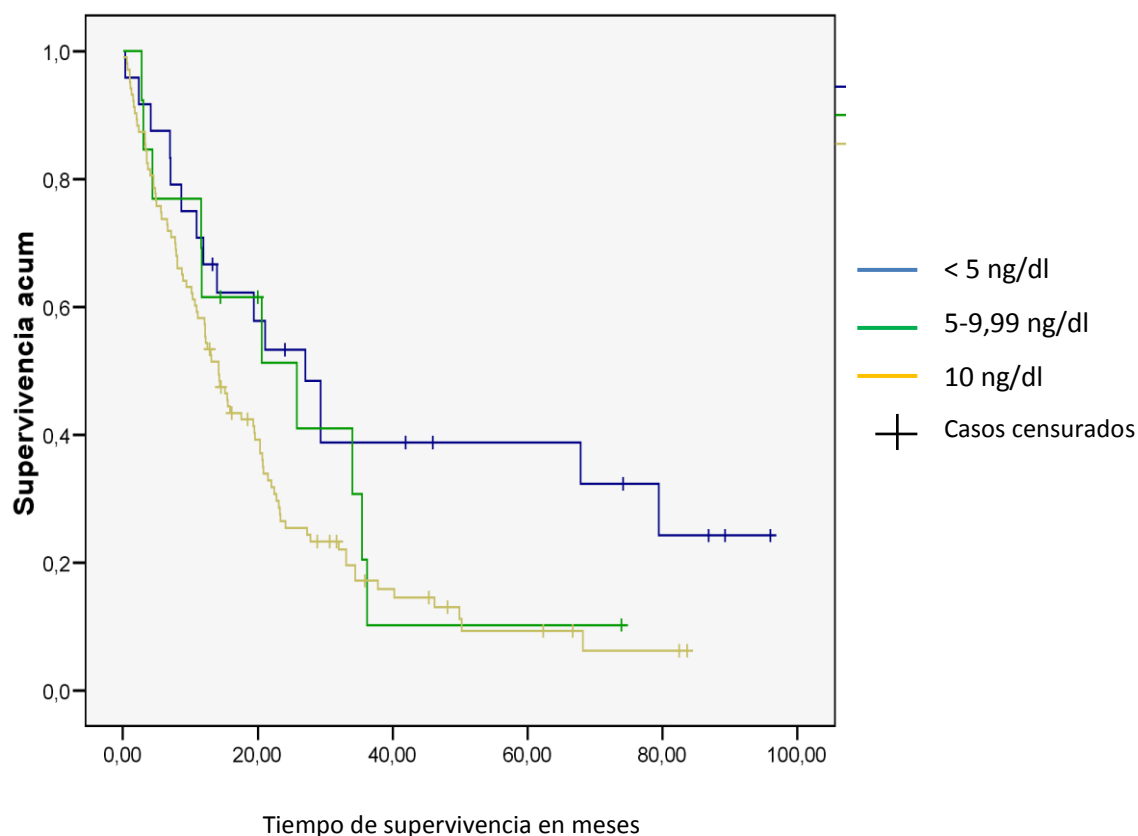
CEA preoperatorio	Frecuencia	Porcentaje
<5 ng/dl	24	16,7 %
5 – 9,99 ng/dl	13	9 %
> o = 10 ng/dl	107	74,3 %
Total	144	95,3 %
Pérdidos sistema	7	4,6 %
TOTAL	151	100 %

La mayor parte de los paciente el 74,3 % presentan al diagnóstico niveles de CEA mayor o igual a 10 ng /dl. En un 24 % los niveles plasmáticos del CEA están dentro de la normalidad menores a 5 ng/dl. Y sólo el 9,2 % de los casos esta incluido en el intervalo de 5 a 10 ng/dl (*Tabla 17*).

En el momento del diagnóstico de la enfermedad tumoral los pacientes que poseen un valor del CEA menor a 5 ng/dl son los que presentan la mayor supervivencia, 27 meses (2,2 años); sin embargo, los pacientes incluidos en el intervalo de valor del CEA mayores a 10 ng /dl son los que tienen menor supervivencia, 14,2 meses. Finalmente, la supervivencia de los pacientes en el nivel de CEA comprendido entre 5 y 9,99 ng/dl es de 25,7 meses (2,1 años). *Tabla 18*

**Tabla 18.-** Supervivencia de los pacientes en función de los valores del CEA dividido en tres categorías.

Intervalos de valores	Supervivencia en meses				Intervalo de confianza al 95 %	
	Estimación Mediana	Error típico	Límite inferior	Límite superior		
<5 ng/dl	27,000	5,438	16,342	37,658		
5 – 9,99 ng/dl	25,767	10,223	5,730	45,803		
> 10 ng/dl	14,200	1,523	11,215	17,185		
Global	15,433	2,467	10,599	20,268		



**Figura 9.-** Curvas de supervivencia de Kaplan Meier: CEA preoperatorio (3 niveles).

En las curvas de supervivencia se puede ver que el 50 % de los pacientes con valores de CEA menores a 5 ng/dl, presentan una estimación de la supervivencia comprendida en un IC al 95% entre 16 y 38 meses (1,3 y 3,1 años).

Igualmente, el 50% de los pacientes con valores del CEA preoperatorio entre 5 y 9,99 ng/dl, muestran una estimación de la supervivencia dentro de un IC al 95% entre 6 y 46 meses (4 años); finalmente, el 50 % de los pacientes con CEA preoperatorio mayor a 10 ng/dl su supervivencia está incluida en un IC al 95% entre 11 meses y 17 meses (*Tabla 18 y Figura 9*).

En la población de estudio a medida que aumenta los niveles de CEA preoperatorios disminuye la supervivencia del paciente y esta asociación presenta significación estadística  $p=0,041$  (*Tabla 19*).

**Tabla 19.- Comparaciones globales CEA (3 intervalos).**

	Chi-cuadrado	gl	Sig
Log Rank (Mantel-Cox)	6,370	2	0,041

A continuación se agrupan los niveles de CEA preoperatorios en dos categorías, valores normales menores a 5 ng/dl y valores patológicos mayores a 5 ng/dl.

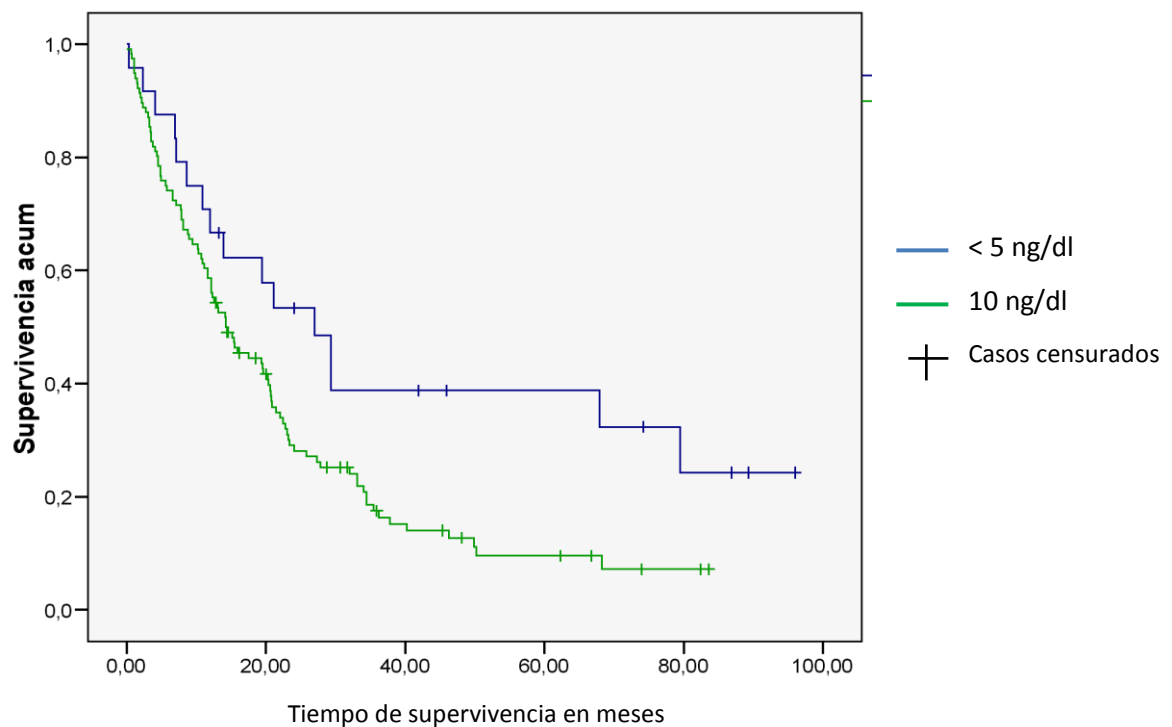
**Tabla 20.- Frecuencia y supervivencia de los pacientes en función de los valores del CEA preoperatorio (2 categorías).**

CEA preoperatorio			Supervivencia en meses Intervalo de confianza al 95 %			
Intervalos de valores	Frecuencia	Porcentaje	Estimación mediana	Error Típico	Límite inferior	Límite superior
< 5 ng/dl	24	16,7 %	27,000	5,438	16,342	37,658
> 5 ng/dl	120	83,3 %	14,223	2,278	9,768	18,698
Total	144	95,3 %	Global 15,433	2,467	10,599	20,268

La diferencia de la supervivencia en ambos grupos, niveles normales de CEA y niveles patológicos, es de 13 meses a favor del primer grupo y esta diferencia presenta significación estadística  $p=0,019$  (*Tabla 21*).

**Tabla 21.- Comparaciones globales CEA (2 intervalos).**

	Chi-cuadrado	gl	Sig
Log Rank (Mantel-Cox)	5,531	1	0,019



**Figura 10.- Curvas de supervivencia de Kaplan- Meier: CEA preoperatorio (2 intervalos)**

En las curvas y tablas de supervivencia se aprecia que los pacientes con valores de CEA menores de 5 ng/dl a los 3 años presentan una supervivencia del 39 % y a los 5 años del 32 %; del mismo modo, los pacientes con valores del CEA preoperatorio mayores de 5 ng/dl a los tres años sobreviven un 16 % y a los cinco años sólo un 9 % (Figura 10).

#### 4.2.- Antígeno Ca 19,9 al diagnóstico. Supervivencia

En la población de estudio se han obtenido los valores del Ca 19,9 preoperatorios en 106 pacientes y de ellos un 50 % están dentro de la normalidad (< 37 ng/dl) *Tabla 22*.

**Tabla 22.-** Valores plasmáticos del Cea 19,9 preoperatorio.

Cea 19,9 preoperatorio	Frecuencia	Porcentaje
<37 ng/dl	52	50 %
>37 ng/dl	54	51 %
Total	106	70,2 %
Pérdidos sistema	45	30 %
TOTAL	151	100 %

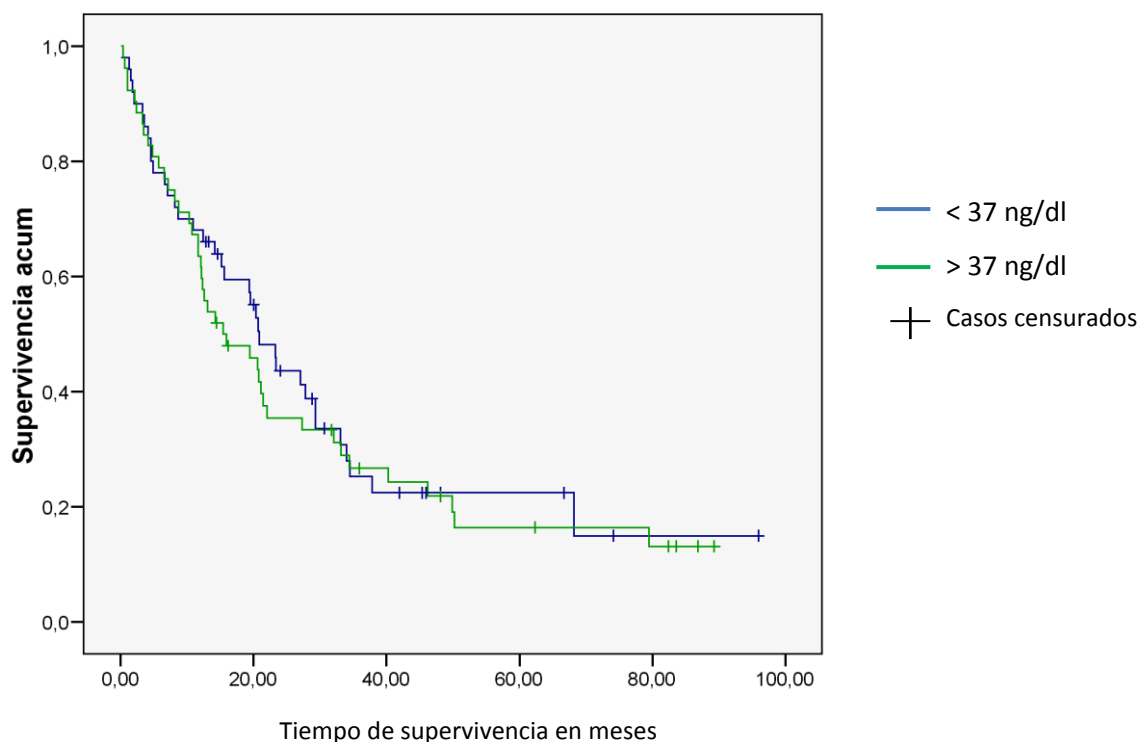
Al analizar si existen diferencias en cuanto a supervivencia en los pacientes con valores normales y patológicos de este marcador tumoral, se observa que la mediana de supervivencia en los casos de Ca 19,9 menores a 37 ng/dl es de 20,8 meses (1,7 años) y en los casos del Ca 19,9 mayores de 37 ng/dl la supervivencia es de 15,4 meses (*Tabla 23*).

**Tabla 23.-** Supervivencia de los pacientes en función de los niveles del antígeno Ca 19,9.

Supervivencia (en meses)		Intervalo de confianza al 95 %		
Intervalos de niveles Ca 19,9 preoperatorio	Estimación Mediana	Error típico	Límite inferior	Límite superior
< 37 ng/dl (normal)	20,867	2,455	16,055	25,678
> 37 ng/dl	15,433	4,646	6,328	24,539
Global	20,367	2,527	15,413	25,320

**Tabla 24.-** Comparaciones globales Ca 19,9.

	Chi-cuadrado	gl	Sig
Log Rank (Mantel-Cox)	0,199	1	0,655



**Figura 11.-** Curvas de supervivencia de Kaplan Meier: Ca 19,9 preoperatorio

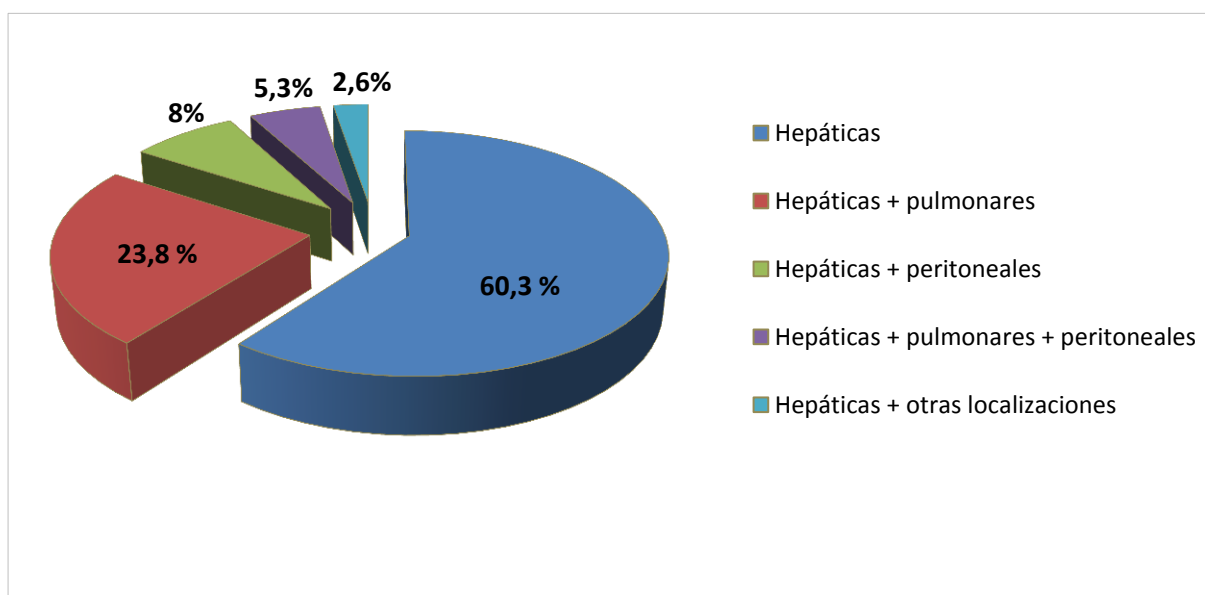
En las curvas de supervivencia se observa que el 50% de los pacientes con valores del Ca 19,9 menores a 37 ng/dl tienen un valor de la supervivencia comprendido en un IC al 95% entre 16 y 26 meses; y el 50% de los pacientes con valores mayores a 37 ng/dl su supervivencia está comprendida en un IC al 95% entre 6 y 24 meses (*Figura 11*).

El grupo de pacientes con valores anormales del Ca 19,9 tienen una menor supervivencia comparado con el grupo que presentan valores normales; sin embargo, esta observación no presenta significación estadística  $p = 0,65$  (*Tabla 24*).

## 5.- Estudio de las metástasis sincrónicas en el cáncer colorrectal

### 5.1.- Metástasis hepáticas más otras localizaciones

Las metástasis hepáticas se presentan como única localización en 91 pacientes (60,3 %) y en el 39,7 % restante se asocian a metástasis en otras localizaciones. El segundo sitio más frecuente de asiento fueron los pulmones 36 pacientes (23,8 %); la afectación hepática más peritoneal se observó en doce pacientes (8 %); incluso podían presentarse con metástasis en tres localizaciones simultáneas, hepática, pulmonar y peritoneal, este hecho se encontró en ocho pacientes un 5,3%. Por último y aunque con menor frecuencia, la afectación hepática más otras localizaciones como en útero, ovarios o vejiga ocurrió en cuatro pacientes (2,6 %). *Figura 12*



**Figura 12.-** Distribución de las metástasis sincrónicas.



Se han analizado los datos de supervivencia de los pacientes en función del número de localizaciones de asiento de las metástasis (*Tabla 25*).

**Tabla 25.- Supervivencia en función de las localizaciones de las metástasis**

Localizaciones de metástasis	Supervivencia (en meses)		Intervalo de confianza al 95 %	
	Estimación Mediana	Error típico	Límite inferior	Límite superior
Hepáticas	14,200	1,684	10,899	17,501
Hepáticas + pulmonares	20,667	0,583	19,524	21,810
Hepáticas+peritoneales	10,300	3,233	3,963	16,637
Hepát+pulm+peritoneales	4,800	4,031	,000	12,700
Hepáticas + otras localizaciones	5,633	10,000	,000	25,233
Global	14,233	2,747	8,849	19,617

Se aprecia que los pacientes con metástasis hepáticas y pulmonares sincrónicas tienen una mediana de supervivencia de 20,6 meses, mayor que la presentada en los casos de metástasis hepáticas como única localización (14,2 meses); la afectación peritoneal junto con la hepática se asocia a una mediana de supervivencia de 10,3 meses. Por último, los pacientes con metástasis en tres localizaciones simultáneas son los que menos supervivencia poseen, cerca de 5 meses (*Tabla 25*).

Estas diferencias en las medianas de supervivencias no presentan significación estadística  $p = 0,219$ , por lo que en este estudio puede deberse al azar.

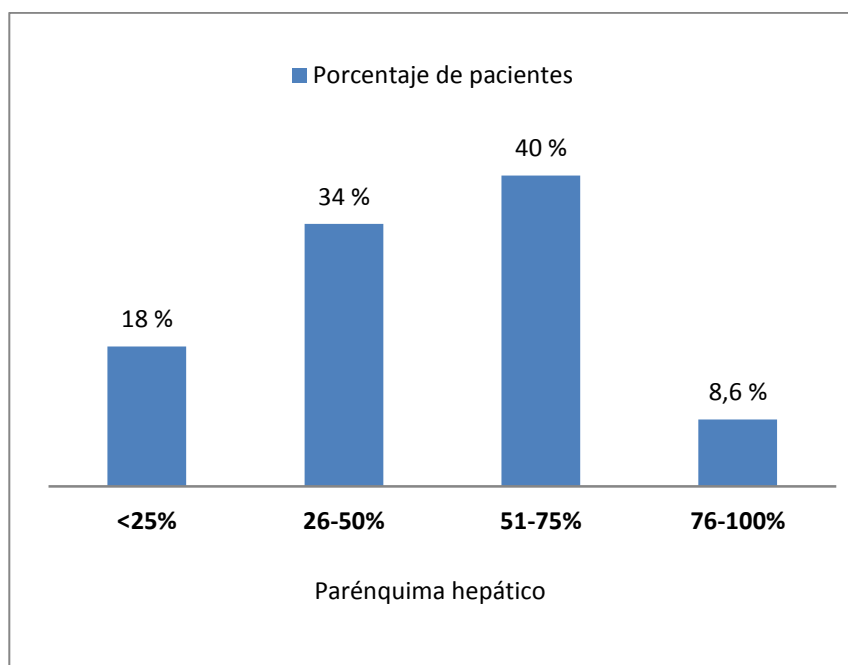
## 5.2.- Cuantificación y localización de las metástasis hepáticas.

La forma más frecuente de afectación del parénquima hepático por las metástasis es la múltiple y bilateral, que aparece en un 55,6 % de los casos, seguida de la presencia de 3 o más LOES en distintos lóbulos con un 24,5 %; los pacientes que debutan con metástasis en un solo lóbulo son un 20 % (*Tabla 26*).

**Tabla 26.- Localización de las metástasis hepáticas.**

Localización hepática	Frecuencia	Porcentaje
Múltiples/bilaterales	84	55,6 %
1 o 2 LOES en el mismo lóbulo	30	20%
3 o más LOES en ambos lóbulos	37	24,5 %
Global	151	100 %

De los 151 pacientes con metástasis hepáticas inicialmente irresecables 60 de ellos un 40 % presentan afectación del 51 al 75 % del parénquima hepático, seguido por el 34 % de los pacientes que manifiestan una afectación del 26 al 50 % del parénquima. Menos frecuente fue la ocupación metastásica hepática menor del 25 % y mayor del 76 %, con un 18 y 8,6 % respectivamente (*Figura 13*).

**Figura 13.- Porcentaje de afectación del parénquima hepático**

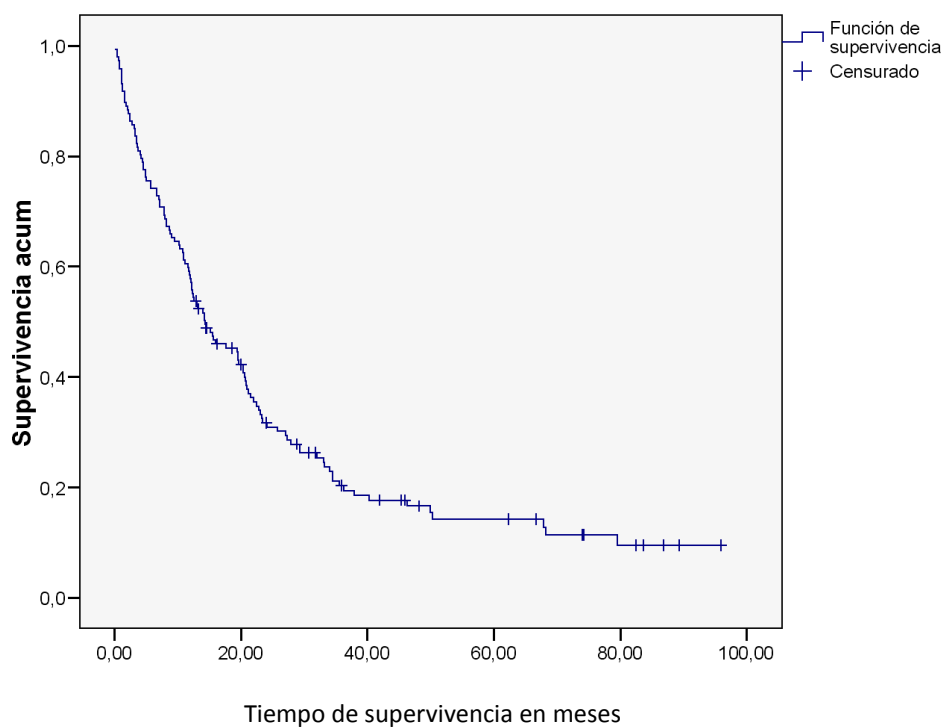
## 6.- Supervivencia de los pacientes del estudio

### 6.1.- Supervivencia global de la serie

Los pacientes del estudio presentan una mediana de la supervivencia de 14,2 meses; el 50 % de los pacientes su supervivencia está comprendida en un IC al 95% entre 8,8 y 19,6 meses (Tabla 27).

**Tabla 27.- Estimación de la Supervivencia global de la población de estudio**

Supervivencia en meses		Intervalo de confianza al 95 %		
Total de pacientes de la serie	Estimación Mediana	Error típico	Límite inferior	Límite superior
	14,233	2,747	8,849	19,617



**Figura 14.- Curva de supervivencia de Kaplan-Meier: Supervivencia global**

En la curva Kaplan-Meier y en las tablas de supervivencia se observa, que al año permanecen vivos un 57 %, a los tres años un 19 % y a los cinco años sobreviven sólo un 12 % de la población de estudio (*Figura 14*).

## 6.2.- Supervivencia de la serie de pacientes por años de diagnóstico

Se analiza si la supervivencia de los pacientes del estudio varía en función del año en el que han sido diagnosticados de su tumor colorrectal.

**Tabla 28.- Supervivencia de los pacientes por año de diagnóstico**

Años	Supervivencia en meses		Intervalo de confianza al 95 %		
	Nº de pacientes	Estimación mediana	Error típico	Límite inferior	Límite superior
2001	2	4,867	----	----	----
2002	4	11,600	4,833	2,127	21,073
2003	8	6,933	5,445	,000	17,605
2004	10	3,733	2,055	,000	7,762
2005	5	5,733	4,528	,000	14,608
2006	13	23,067	12,742	,000	48,041
2007	20	11,667	4,770	2,317	21,016
2008	26	8,100	4,749	,000	17,408
2009	15	14,367	2,018	10,411	18,322
2010	20	20,667	2,385	15,992	25,342
2011	13	24,067	3,974	16,277	31,856
2012	15	19,433	4,345	10,918	27,949
Global	151	14,233	2,747	8,849	19,617

Los pacientes que han sido diagnosticados en los últimos años son los que presentan una mayor supervivencia; en el año 2012 es de 19,4 meses, en el 2011 de 24 meses,

en el 2010 de 20,6 meses y en el año 2009 de 14,3 meses. Estos datos presentaron significación estadística  $p = 0,008$  (Tabla 28).

### 6.3.- Supervivencia de pacientes por intervalos de años de diagnóstico

Los últimos años son los que agrupan mayor porcentaje de pacientes diagnosticados un 59,6 % del total (90 pacientes); del año 2001 al 2004 sólo están incluidos 23 pacientes un 15,2 % (Tabla 29).

**Tabla 29.-** Porcentaje de pacientes por intervalos de años de diagnóstico.

Intervalos de años	Frecuencia	Porcentaje
2001-2004	23	15,2 %
2005-2007	38	22,9 %
2008-2012	90	59,6%
Total	151	100,0 %

Los pacientes diagnosticados en los últimos años del 2008 al 2012 presentan una mayor supervivencia 19,6 meses, comparado con los pacientes agrupados en el primer intervalo del 2001 al 2004 cuya supervivencia es de 7 meses (Tabla 30).

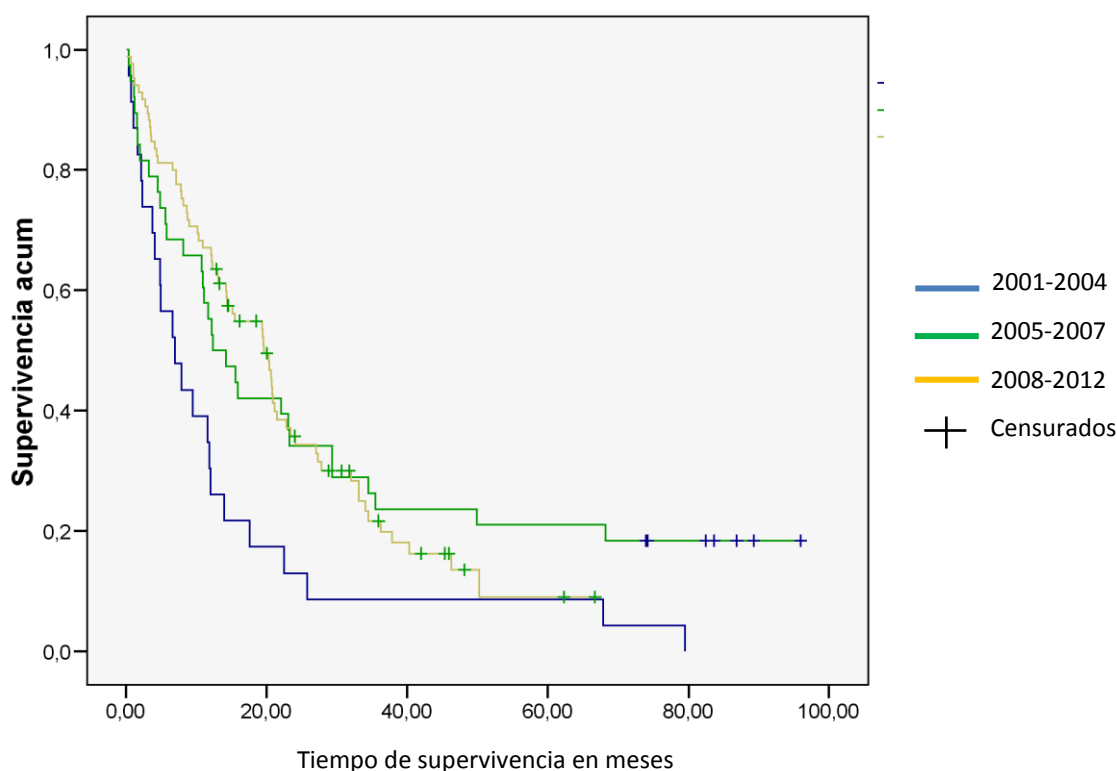
**Tabla 30.-** Supervivencia de los pacientes agrupados por intervalos de años de diagnóstico.

Supervivencia (en meses)		Intervalo de confianza al 95 %		
Intervalos de años	Estimación Mediana	Error típico	Límite inferior	Límite superior
2001-2004	6,933	2,342	2,342	11,524
2005-2007	12,367	2,979	6,527	18,206
2008-2012	19,600	2,504	14,692	24,508
Global	14,233	2,790	8,766	19,701

La diferencia de la mediana de supervivencia entre los primeros años y los últimos es de 12,6 meses a favor de los últimos y esta asociación presentó significación estadística  $p=0,007$  (Tabla 31).

**Tabla 31.- Comparaciones globales supervivencia por intervalos de años de diagnóstico.**

	Chi-cuadrado	gl	Sig
Log Rank (Mantel-Cox)	10,010	2	0,007



**Figura 15.- Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier: Supervivencia según los intervalos de años de diagnóstico**

En las curvas de Kaplan Meier se observa que el 50% de los pacientes que han sido diagnosticados del tumor colorrectal entre los años del 2008 al 2012, presentan una supervivencia comprendida en un IC al 95 % entre 15 y 24,5 meses; del mismo modo, la

supervivencia del 50 % de los pacientes incluidos en el intervalo de años del 2001 al 2004 está incluida en un IC al 95 % entre 2,3 y 11,5 meses (*Figura 15*).

Los pacientes que pertenecen al intervalo de años del 2008 al 2012, al año sobreviven un 66 % y a los tres años un 19 %; mientras que en el primer intervalo del 2001 al 2004 la supervivencia es del 26 % al año y a los tres años del 8 % (*Tabla 32*).

La mayor tasa de supervivencia a los 3 y 5 años se presenta durante el intervalo de años del 2005 al 2007 (23 % y 18 % respectivamente) *Tabla 32*.

**Tabla 32.-** Porcentajes de supervivencia al año, a los tres y cinco años de los pacientes del estudio

Intervalos de años	1 año	3 años	5 años
2001-2004	26 %	8 %	4 %
2005-2007	52 %	23 %	18 %
2008-2012	66 %	19 %	9 %

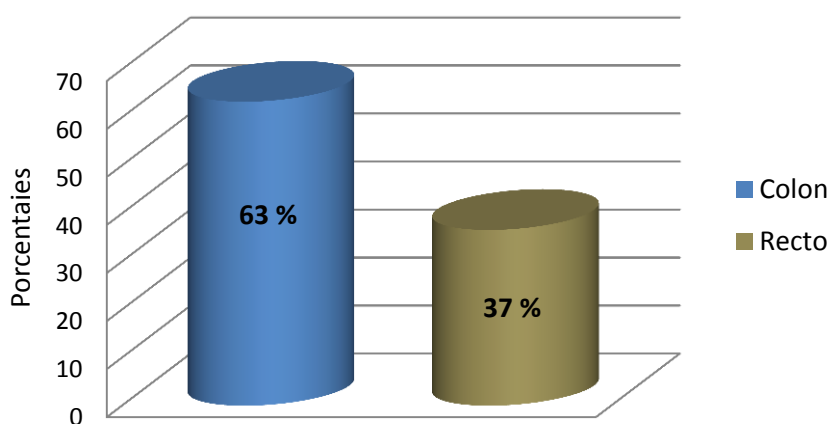
## 7.- Metástasis hepáticas definitivamente irresecables al diagnóstico.

Este grupo está compuesto por 124 pacientes (82,1 %). La distribución por sexos es: 69 varones (55,6 %) y 55 mujeres (44,4 %); con una edad media de 69 años (DT: 11,27).

### 7.1.- Características del tumor primario colorrectal

#### 7.1.1.- Localización y tipo histológico

El tumor primario en pacientes con metástasis irresecables se localiza en colon en 78 pacientes un 63 %, y en recto en 46 pacientes un 37 %. Dentro de los tumores de recto predomina más la localización en recto medio 18 pacientes un 14,5 % y dentro de los tumores de colon es más frecuente en sigma 37 pacientes (30 %), seguidos de los tumores de ciego 15 pacientes (12 %). Figura 16.



**Figura 16.-** Localización del tumor primario en metástasis irresecables

Los tumores son principalmente del tipo histológico Adenocarcinoma intestinal 105 pacientes (84,6 %), seguido por el Infiltrante y por el Mucinoso o Coloide con un 9,6 y 5,6 % respectivamente. El 50 % de los tumores son bien diferenciados.



### 7.1.2.- Estadificación TNM

De los 124 pacientes que componen el grupo de irresecables la mayor parte de ellos 71,1 % son T3, seguidos de los T4 con un 22,5 %. En cuanto a la afectación ganglionar, un 65,3 % son N2 y los N0 y N1 presentan prácticamente el mismo porcentaje. Si se tiene en cuenta la afectación metastásica (M), el 57,7 % de los casos tiene exclusivamente afectación hepática y el 42,5 % presentan además afectación en otras localizaciones (*Tabla 33*).

**Tabla 33.- Frecuencia en función de los parámetros TNM.**

Tamaño del tumor		Ganglios afectados (N)		Metástasis (M)	
T1	1 (0,80 %)	N0	22 (17,4 %)	M1a	70 (56,4 %)
T2	6 (4,8 %)	N1 (1a,1b,1c)	21 (17 %)	M1b	54 (43,5 %)
T3	89 (71,7 %)	N2 (2a,2b,2c)	81 (65,3 %)		
T4 (4a,4b)	28 (22,5 %)				

La afectación metastásica en varias localizaciones se distribuye de la siguiente forma: 30 pacientes (24,2%) presentan además metástasis pulmonares, 12 pacientes (9,6 %) implantes peritoneales; y el 9,6 % de los casos debutaron con afectación de más de dos órganos.

### 7.2.- Marcadores tumorales al diagnóstico.

Los pacientes con metástasis hepáticas irresecables presentan al diagnóstico niveles plasmáticos de CEA mayores de 10 ng /dl en un 77,7 %, mientras que los niveles normales menores de 5 ng /dl ocurren en un 15,3 % de la población (*Tabla 34*).

**Tabla 34.- Niveles plasmáticos de marcadores tumorales en metástasis irresecables.**

CEA	Frecuencia	Porcentaje	Ca 19,9	Frecuencia	Porcentaje
< 5 ng/dl	18	14,5 %	< 37 ng /dl	43	34,7%
5-10 ng/dl	8	6,5 %	> 37ng/dl	42	34 %
> 10 ng /dl	92	74,2 %	Total	85	68,5 %
Total	118	95,2 %	Perdidos	39	31,4 %
Perdidos	6	4,8 %	TOTAL	124	100 %
TOTAL	124	100 %			

No existen a penas diferencias de porcentajes en cuanto a los niveles plasmáticos normales o elevados al diagnóstico del Ca 19,9, ya que entre los pacientes se presentan con una frecuencia muy similar. (Tabla 34).

### 7.3.- Afectación hepática por las metástasis irresecables

La afectación hepática en pacientes irresecables es extensa, el 45,2 % de los casos tenían afectación del 50 al 75 % del parénquima hepático y un 9,7 % afectación del 75 al 100 % del hígado. En un 61,3 % las metástasis se distribuyen de forma múltiple y bilateral y un 24 % de los pacientes presentaban más de 3 LOES en ambos lóbulos (Tabla 35).

**Tabla 35.- Parénquima afectado, número y localización de las LOES hepáticas en irresecables**

Parénquima hepático	Frecuencia	Porcentaje	Localización de metástasis	Frecuencia	Porcentaje
< 25 %	16	13 %	Múltiples/Bilaterales	76	61,3 %
26- 50 %	40	32,3 %	1 o 2 LOES en el mismo lóbulo	18	14,5 %
51- 75 %	56	45,2 %	3 ó + LOES en distintos lóbulos	30	24,2 %
76-100 %	12	9,7 %			
Total	124	100 %	Total	124	100 %

Al analizar los casos donde la afectación hepática fue menor del 50 % o menor del 25 %, se observa que un 40 % de estos pacientes presentaban además metástasis en otras localizaciones, razón por lo cual fueron posiblemente considerados irresecables.

#### 7.4.- Técnicas quirúrgicas empleada y complicaciones postquirúrgicas.

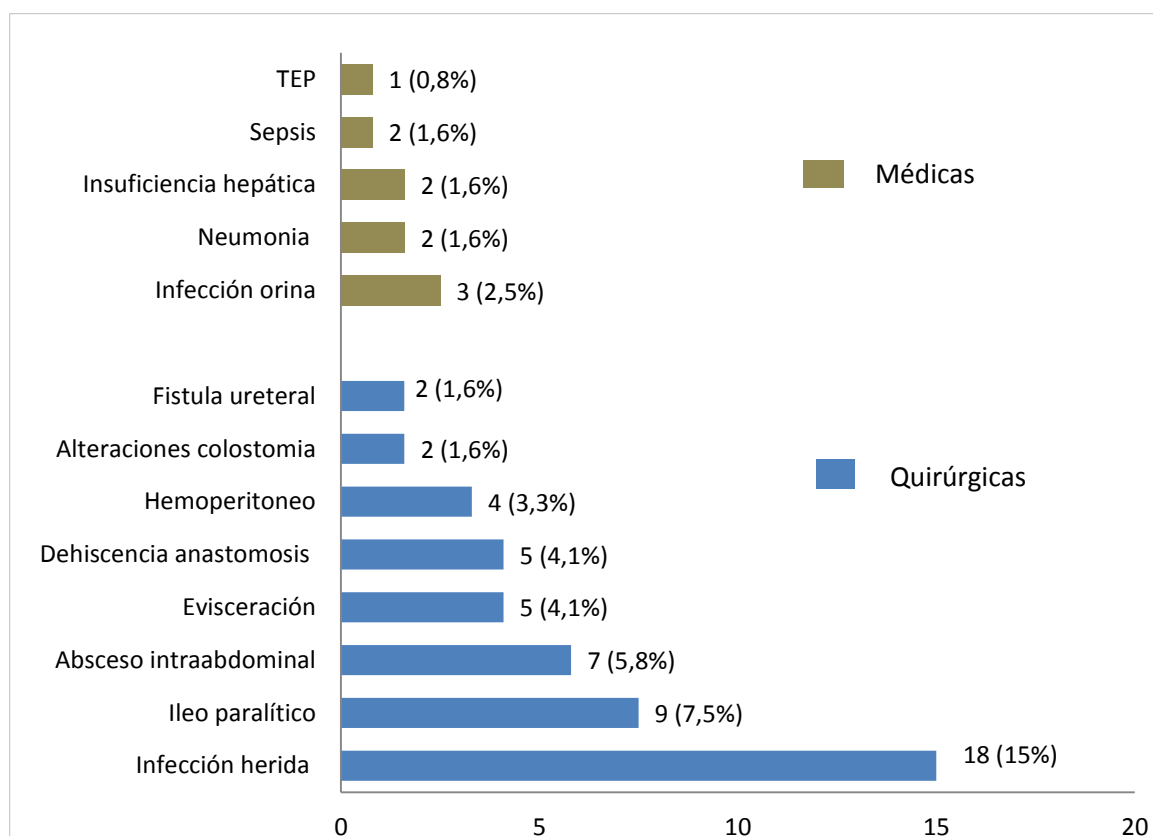
Las distintas técnicas empleadas para resecar el tumor primario en pacientes con metástasis irresecables se exponen en la *Tabla 36*; se realizaron hemicolectomía derecha en un 21,7 % de los pacientes y sigmoidectomía en el 21 %. En cuanto a la cirugía en recto predomina más la resección anterior baja con un 21 %.

**Tabla 36.- Técnica quirúrgica en la cirugía del tumor primario colorrectal**

Técnica quirúrgica	Frecuencia	Porcentaje
Hemicolectomía derecha	27	21,7 %
Hemicolectomía izquierda	18	14,5 %
Sigmoidectomía	26	21 %
Colectomía subtotal	7	5,6 %
Hartmann	11	8,8 %
Resección anterior baja	26	21 %
Amputación abdomino-perineal	9	7,2 %
Total	124	100 %

Las complicaciones tras la cirugía del tumor primario se dividen en complicaciones médicas y complicaciones quirúrgicas. Las médicas ocurrieron en 10 pacientes un 8,1%, siendo las más frecuentes la infección de orina con un 2,5 %, seguida con igual porcentaje por la neumonía y la insuficiencia hepática 1,6 %; las menos frecuentes fueron la sepsis y el tromboembolismo pulmonar (*Figura 17*).

Las complicaciones quirúrgicas afectaron a 52 pacientes (42 %). La más predominante fue la infección de la herida quirúrgica en un 15 %, seguida del íleo paralítico 7,5 % y los abscesos intraabdominales con un 5,8 % (*Figura 17*).



**Figura 17.-** Frecuencias de complicaciones tras la cirugía del tumor primario colorrectal

En conjunto, un 50 % de los pacientes presentaron complicaciones tras la cirugía, tanto médicas como quirúrgicas, con un porcentaje de reintervención de 8,3 %.

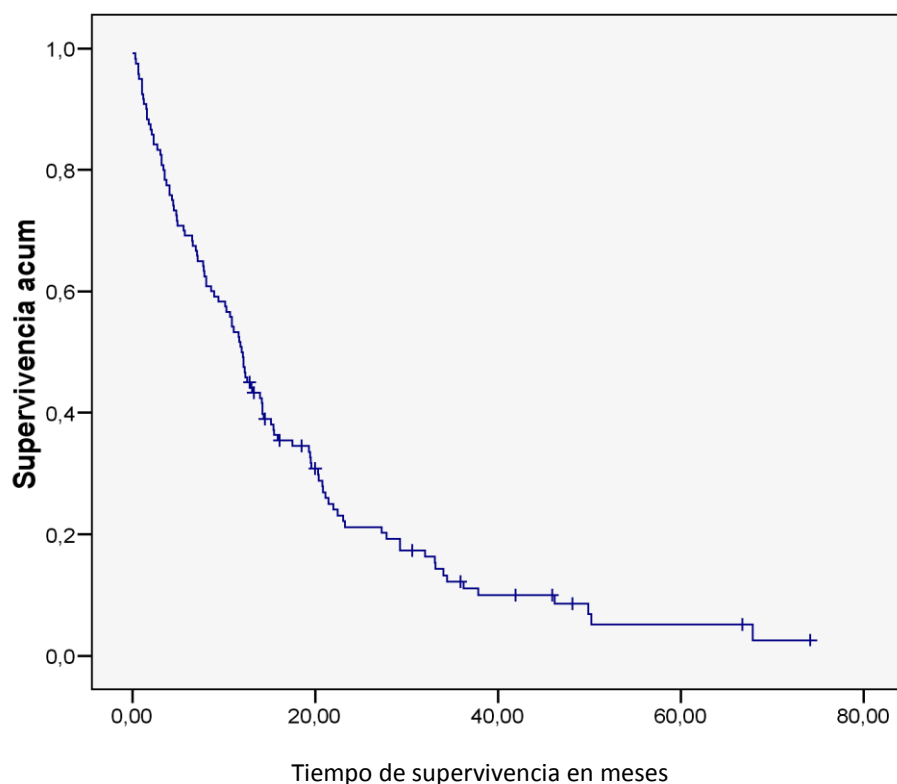
La mortalidad postoperatoria fue del 8,3 % afectando a 10 pacientes y las causas fueron: cinco fallecieron por fracaso multiorgánico, cuatro pacientes desarrollaron una insuficiencia hepática y otro falleció por insuficiencia respiratoria.

### 7.5.- Supervivencia global en pacientes con metástasis irresecables.

La supervivencia global en este grupo de pacientes es de aproximadamente 12 meses. El 50% de los pacientes con metástasis hepáticas irresecables presentan una mediana de supervivencia comprendida en un IC al 95 % entre 10,4 y 13,5 meses (*Tabla 37*).

**Tabla 37.-** Supervivencia global en pacientes con metástasis hepáticas irresecables

Supervivencia (en meses)		Intervalo de confianza al 95 %		
Metástasis hepáticas Irresecables	Estimación Mediana	Error típico	Límite inferior	Límite superior
	11,967	0,772	10,453	13,481



**Figura 18.-** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier: pacientes operados con metástasis hepáticas irresecables

En las tablas de supervivencia se aprecia que los pacientes con metástasis irresecables presentan una supervivencia al año del 50 %, a los tres años del 11 % y a los cinco años de sólo el 5 %.

### 7.6.- Supervivencia en función de los intervalos de años de diagnóstico

En el último intervalo del 2008 al 2012, es donde se diagnosticaron la mayor parte de los pacientes con metástasis irresecables 75 pacientes un 60,4 % (*Tabla 38*).

**Tabla 38.-** Frecuencia de pacientes con metástasis irresecables en cada intervalo de años de diagnóstico.

Años de diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
2001-2004	21	17%
2005-2007	28	22,6 %
2008-2012	75	60,4 %
Total	124	100 %

La supervivencia es mayor en los últimos años del 2008 al 2012, con una mediana de 14,3 meses, en comparación a los primeros años del 2001 al 2004, donde la supervivencia es de 6,6 meses (*Tabla 39*).

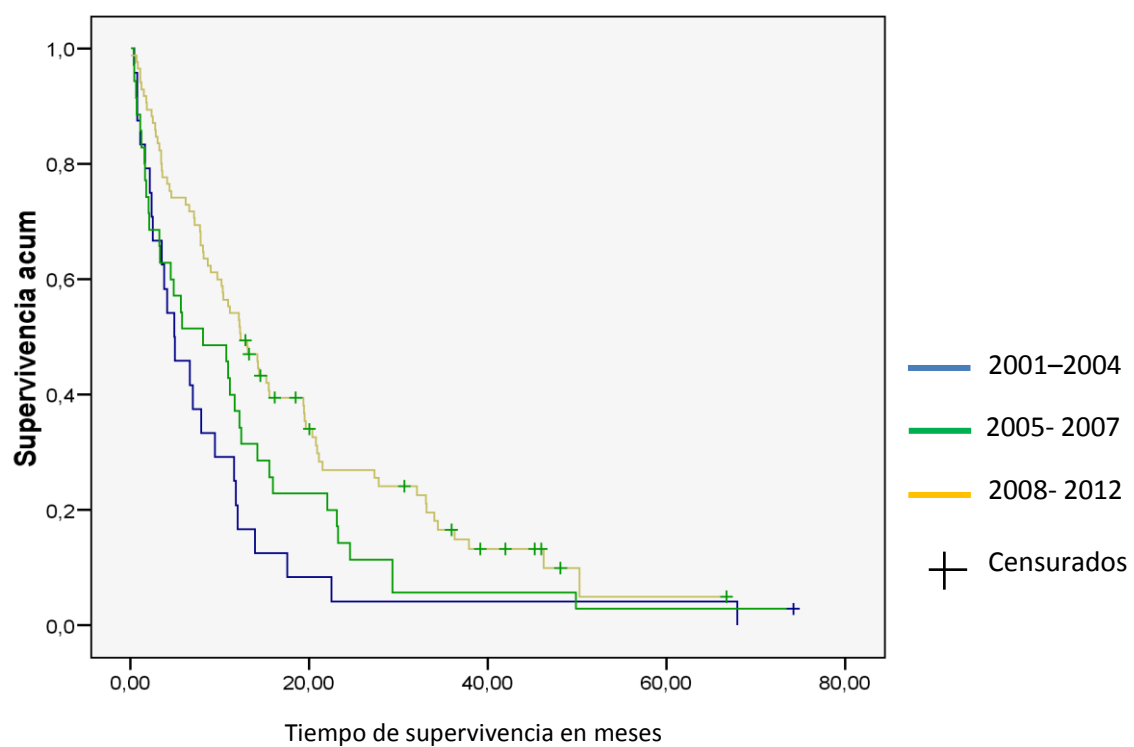
**Tabla 39.-** Supervivencia de pacientes con metástasis hepáticas irresecables en función de los años de diagnóstico.

Supervivencia (en meses)		Intervalo de confianza al 95 %		
Intervalos de años de diagnóstico	Estimación Mediana	Error típico	Límite inferior	Límite superior
2001-2004	6,633	1,577	3,543	9,724
2005-2007	10,900	2,359	6,276	15,524
2008-2012	14,367	3,521	7,465	21,268
Global	11,967	0,978	10,051	13,883

Los pacientes diagnosticados durante los años del 2008 al 2012 tienen 7,7 meses más supervivencia que los diagnosticados durante el primer intervalo de tiempo; y esta diferencia presenta significación estadística  $p=0,010$  (Tabla 40).

**Tabla 40.-** Comparaciones globales de supervivencia.

	Chi-cuadrado	gl	Sig
Log Rank (Mantel-Cox)	9,312	2	0,010



**Figura 19.-** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier: pacientes con metástasis hepáticas irresecables, distribuidos por intervalos de diagnóstico.

En las tablas de supervivencia se observa que los pacientes diagnosticados durante los años del 2001 al 2004, a los seis meses sobreviven un 47 % y al año sólo un 19 %;

en los años del 2008 al 2012 a los seis meses viven un 75 % y al año un 60 %. La supervivencia a los 3 años en los tres grupos es muy escasa (*Tabla 41. Figura 19*).

**Tabla 41.- Porcentaje de supervivencia en metástasis irresecables**

Años	6 meses	1 año	3 años
2001-2004	47 %	19 %	5 %
2005-2007	60 %	40 %	3 %
2008-2012	75 %	60 %	14 %

### 7.7.- Supervivencia en función de los parámetros TNM en metástasis irresecables

Los tumores primarios clasificados como T4 presentan una menor supervivencia respecto a los T1 (2,4 meses frente a 15,5 meses); de igual modo los tumores T3 tienen menor supervivencia que los T2. De tal manera que a mayor parámetro T del tumor menor supervivencia, pero esta conclusión no presenta significación estadística  $p = 0,183$  (*Tabla 42*).

**Tabla 42.- Supervivencia en función del parámetro T en metástasis irresecables.**

Supervivencia (en meses)		Intervalo de confianza al 95 %		
Tamaño del tumor	Estimación Mediana	Error típico	Límite inferior	Límite superior
T1	15,533	3,077	9,502	21,565
T2	11,600	1,520	8,621	14,579
T3	10,300	1,926	6,524	14,076
T4 (4a,4b)	2,467	,655	1,183	3,750
Global	11,967	0,772	10,453	13,481

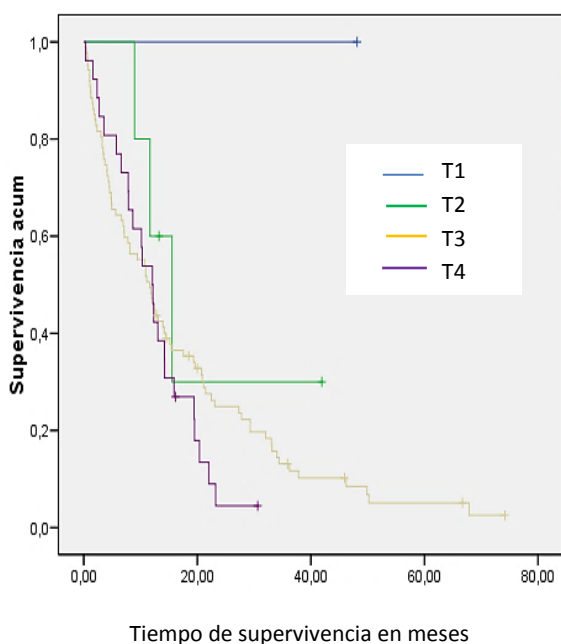
En cuanto a la afectación ganglionar (N) los tumores N0 presentan una supervivencia de 15,5 meses; los N1 de 12,5 meses y los clasificados como N2 son los que tienen



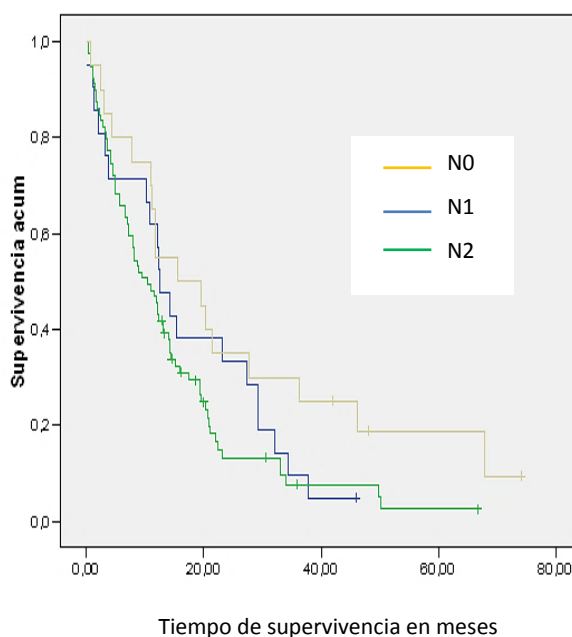
una menor supervivencia 10,3 meses. Esta asociación no presenta significación estadística  $p = 0,073$  (Tabla 43).

**Tabla 43.- Supervivencia en función del parámetro N en metástasis irresecables.**

Supervivencia (en meses)		Intervalo de confianza al 95 %		
Afectación ganglionar	Estimación Mediana	Error típico	Límite inferior	Límite superior
N0	15,533	5,755	4,253	26,814
N1 (1a,1b,1c)	12,533	1,577	9,443	15,624
N2 (2a,2b,2c)	10,300	1,881	6,613	13,987
Global	11,967	0,772	10,453	13,481



**Figura 20.- Curvas de Kaplan-Meier:**  
Supervivencia en función del parámetro T



**Figura 21.- Curvas de Kaplan-Meier:**  
Supervivencia en función del parámetro N

En la Figura 20 la curva azul correspondiente a T1 presenta una forma recta debido a que sólo existe un caso clasificado como T1 y permanece vivo hasta la finalización del estudio, de ahí su característica en el trazo.

La afectación exclusivamente hepática aparece en 70 pacientes (56,4 %), el resto de pacientes con metástasis hepáticas irresecables también presentaban afectación en otros órganos 43,5%. La mediana de la supervivencia en el primer grupo es de 12,1 meses y está incluida en un IC al 95 % entre 10 y 14,3 meses; la mediana de la supervivencia del segundo grupo es de 11,6 meses comprendida en un IC al 95 % entre 7,6 y 15,5 meses.

Por tanto, estos datos predicen en este estudio, que existen mínimas diferencias en cuanto a la supervivencia en pacientes que tienen diseminación tumoral en un solo órgano o en varias localizaciones; pero esta afirmación no presenta significación estadística  $p= 0,397$ .

#### **7.8.- Quimioterapia empleada en el grupo de metástasis irresecables.**

De los 124 pacientes que componen este grupo, 93 son los que fueron tratados con QT adyuvante, el resto de los casos no lo recibieron por varias causas: ocho pacientes por comorbilidad y enfermedades asociadas que impedían el tratamiento; en otros ocho pacientes se optó de entrada por seguimiento paliativo debido a su diseminación tumoral; cinco rechazaron el tratamiento con QT; y diez de los casos fueron exitus postoperatorios (*Tabla 44*).

**Tabla 44.- Tratamiento con QT en pacientes con metástasis irresecables**

Actitud terapéutica	Frecuencia	Porcentaje
Tratamiento QT	93	75 %
No por comorbilidad del paciente	8	6,6 %
No por rechazo del paciente	5	4 %
No por enfermedad diseminada	8	6,6 %
No por exitus del paciente	10	8,3 %
Total	124	100 %

Las distintas líneas de QT adyuvante en pacientes con metástasis irresecables se exponen en la *Tabla 45*.

**Tabla 45.- Líneas de QT adyuvante dividido por años de diagnóstico**

Años	1º línea de quimioterapia		2º línea de quimioterapia		3º línea de quimioterapia	
	<u>Total: 10 pacientes (11,1 %)</u>		<u>Total: 6 pacientes</u>		<u>Total: 5 pacientes</u>	
<b>2001-2004</b>	Folfox	2 (20 %)	Folfox	1 (16,6%)	Capecitabina	3 (60 %)
	Xelox	3 (30 %)	Irinotecan	3 (50%)	Cetuximab	2 (40%)
	Oxaliplatino	3 (30%)	Oxaliplatino	2 (33,3%)	Irinotecan	1 (20 %)
	5 FU	1 (10 %)	5 FU	4 (66,6 %)		
	Irinotecan	2 (20 %)				
	Tomudex	2 (20 %)				
	Alimta	1 (10 %)				
<b>2005-2007</b>	<u>Total: 19 pacientes (21,1 %)</u>		<u>Total: 15 pacientes</u>		<u>Total: 12 pacientes</u>	
	Folfox, 4,6	7 (36,8 %)	Folfox	3 (20 %)	Folfox	1 (8,3 %)
	Folfiri	1 (5,2 %)	Folfiri	5 (33,3 %)	5 FU	1 (8,3 %)
	Xelox	6 (31,5%)	Xelox	1 (6,6 %)	Capecitabina	1 (8,3 %)
	Capecitabina	5 (26,3 %)	Oxaliplatino	1 (6,6 %)	Irinotecan	9 (75 %)
	Oxaliplatino	3 (15,7 %)	5 FU	2 (13,3 %)	Bevacizumab	1 (8,3 %)
	5FU	2 (10,5 %)	Irinotecan	5 (33,3 %)	Cetuximab	5 (41,6 %)
<b>2008-2012</b>	Tomudex	1 (5,2 %)	Bevacizumab	3 (20 %)	Mitomycin-C	2 (16,6 %)
			Panitumumab	1 (6,6 %)	UFT (tegafur + uracilo)	1 (8,3 %)
			Tomudex	1 (6,6 %)		
	<u>Total: 64 pacientes (71,1 %)</u>		<u>Total: 41 pacientes (57 %)</u>		<u>Total: 20 pacientes (27,7 %)</u>	
	Folfox	8 (12,5 %)	Folfox	3 (7,3 %)	Folfox	3 (15 %)
	Folfiri	3 (4,6 %)	Folfiri	16 (39 %)	Folfiri	3 (15 %)
	Xelox	29 (45,3 %)	Xeliri	1 (2,4 %)	Xeliri	1 (5 %)
<b>2008-2012</b>	Capecitabina	18 (28,1 %)	Capecitabina	6 (14,6 %)	Xelox	1 (5 %)
	Irinotecan	3 (4,6 %)	Irinotecan	14 (34,1 %)	5 FU	1 (5 %)
	Oxaliplatino	5 (7,8 %)	Bevacizumab	12 (29,2 %)	Capecitabina	2 (10 %)
	Tomudex	2 (3,1 %)	Cetuximab	7 (17 %)	Irinotecan	5 (25 %)
			Panitumumab	2 (4,8 %)	Bevacizumab	9 (45 %)
			Aflibercept	1 (2,4 %)	Cetuximab	1 (5 %)
			UFT (tegafur + uracilo)	1 (2,4 %)	Panitumumab	2 (10 %)
					Regorafenib	3 (15 %)

En el primer intervalo de años de diagnóstico del **2001 al 2004**, la primera línea de QT se emplea en diez pacientes, y se utiliza más frecuentemente las combinaciones de Xelox y oxaliplatino en monoterapia (30 % en ambos); Irinotecan y Tomudex también predominan en el tratamiento un 20 %. El tiempo medio de tratamiento adyuvante fue de 5,4 meses (DT: 3,20). *Tabla 45*

La respuesta a la QT de primera línea fue: un paciente permaneció estable, dos pacientes tuvieron una respuesta parcial mantenida; y en siete de los casos hubo mala respuesta con progresión de las metástasis hepáticas en un tiempo medio de progresión de 4,2 meses (DT: 2,89).

La segunda línea de QT se empleó en seis pacientes con una media de tiempo de duración del tratamiento de 3,8 meses (DT: 1,72); la mayoría de ellos presentaron mala respuesta al tratamiento y progresión de la enfermedad, por lo que a cinco de los pacientes se les aplica una tercera línea de QT adyuvante utilizando un agente biológico como terapia, el Cetuximab, con un tiempo medio de tratamiento de 3 meses (DT: 1,58). Finalmente, a dos pacientes se les administra una cuarta línea de QT (Cetuximab e Irinotecan) durante 2 meses (*Tabla 45*).

En el segundo intervalo de tiempo del **2005 al 2007** se someten a tratamiento con QT adyuvante de primera línea dieciocho pacientes, siendo los regímenes más utilizados Folfox, Xelox y Capecitabina (36,8 %, 31,5 % y 26,3 % respectivamente); también es empleado Oxaliplatino en monoterapia (15,7 %). El tiempo medio de tratamiento fue de 6,5 meses (DT: 4,38). *Tabla 45*

En cuanto a la respuesta a la QT de primera línea, se observa que dos pacientes se mantienen estables sin progresión de las metástasis; mientras que los diecisiete restantes tuvieron una mala respuesta al tratamiento con tiempo medio de progresión de las metástasis de 6 meses (DT: 4,50).

La QT de segunda línea se administró a quince pacientes empleando el Bevacizumab y Panitumumab en 20 % y 6,6 % respectivamente; el tiempo medio del tratamiento

fue de 5,6 meses (DT: 4,18) y la respuesta a la adyuvancia fue: cuatro pacientes con una respuesta parcial mantenida y once casos tuvieron mala respuesta con progresión de las metástasis hepáticas.

A doce pacientes se les trata con una tercera línea de QT adyuvante, donde es mayor la utilización de agentes biológicos como Cetuximab en un 41,6 %. El tiempo medio del tratamiento fue de 4 meses (DT: 2,57) y la respuesta fue mala con progresión de la enfermedad en todos los pacientes, la mayor parte de los casos se derivaron a Cuidados Paliativos, excepto tres pacientes que se les aplica una cuarta línea de QT principalmente con Panitumumab, tiempo medio de tratamiento 5 meses (DT: 4,24). No se dan más líneas de QT, dada la mala evolución de los pacientes (*Tabla 45*).

En el último intervalo de años del estudio, del **2008 al 2012**, se tratan con QT adyuvante de primera línea a 64 pacientes, el régimen de QT más empleado es Xelox con un 45,3 %, otros muy empleados son Capecitabina y Folfex en monoterapia (28,1 % y 12,5 % respectivamente). *Tabla 45*

El tiempo medio del tratamiento fue de 8,7 meses (DT: 5,93) y la respuesta a la terapia adyuvante fue: diez pacientes permanecieron estables sin progresión, otros nueve tuvieron una respuesta parcial mantenida y 44 casos mala respuesta al tratamiento con progresión de la enfermedad metastásica en un tiempo medio de 9 meses (DT: 5,75).

La segunda línea de QT se aplica a 41 pacientes, utilizando fármacos de última generación como Bevacizumab 29,2 %, Cetuximab 17 % y Panitumumab 4,8 %; también es muy empleado Folfiri un 39 % (*Tabla 45*).

La duración media del tratamiento fue de 6,3 meses (DT: 4,5); y la respuesta fue: un paciente permaneció estable, cuatro tuvieron una respuesta parcial mantenida, diecisiete presentaron mala respuesta y se derivaron a tratamiento paliativo y veinte de los casos tuvieron mala respuesta con progresión de las metástasis, continuando con el tratamiento de QT.

Se trató con QT de tercera línea a 20 pacientes utilizando fármacos de última generación; con un tiempo medio de tratamiento de 5,8 meses (DT: 6,08). Siete de los pacientes recibieron una cuarta línea de QT adyuvante principalmente con Regorafenib, con un tiempo medio de duración del tratamiento de 3,8 meses. No se aplican más líneas de tratamiento (*Tabla 45*).

#### **7.9.- Efectos adversos producido por la QT adyuvante.**

Los efectos adversos más importantes producidos por la QT adyuvante son los gastrointestinales, que son de grado leve con un 45,5 %; en 21 pacientes (23,3 %) se tuvo que suspender el tratamiento por efectos graves como son: reacción anafiláctica, diarrea intensa, neutropenia, paroniquia y neurotoxicidad, este último asociado al tratamiento prolongado con oxaliplatino.

Un 10 % de los pacientes no presentó ningún efecto secundario debido al tratamiento con QT adyuvante.

**Tabla 46.- Efectos secundarios de la QT adyuvante de primera línea en pacientes con metástasis irresecables.**

Síntomas	Frecuencia	Síntomas	Frecuencia
Atóxico	9 (10 %)	Síndrome mano-pie	G1,G2: 20 (22,2 %)
Astenia/anorexia	G1,G2: 15 (16,6 %) G3,G4: 4 (4,4 %)	Toxicidad cutánea	G3,G4: 2 (2,2 %) G3,G4: 3 (3,3 %)
Gastro-intestinales (suspende Xeloda,5 FU)	G1,G2: 41 (45,5 %) G3,G4: 11 (12,2 %)	Hiperpigmentación	G1,G2: 1 (1,1 %)
Mucositis	G1,G2: 18 (20 %) G3,G4: 4 (4,4 %)	Toxicidad ungueal	G1,G2: 2 (2,2 %)
Muguet	2 (2,2 %)	Paroniquia (suspender Erbitux)	G3,G4: 3 (3,3 %)
Neuropatía periférica (suspende oxaliplatino)	G1,G2: 14 (15,5 %) G3,G4: 10 (11,1%)	Acne, rash cutáneo	G1,G2:10 (11,1 %)
Neurotoxicidad (suspende oxaliplatino)	G1,G2: 8 (8,8 %) G3,G4: 6 (6,6 %)	Erosiones, grietas	G1,G2: 2 (2,2 %)
Neuropatía sensitiva	G1,G2: 2 (2,2 %)	Alopecia	G1,G2: 1 (1,1 %)
Neuropatía a frigore	G1,G2: 1 (1,1 %)	Trombopenia	G1,G2: 3 (3,3 %)
Toxicidad hepática	G1,G2: 4 (4,4 %)	Epistaxis	G1,G2: 1 (1,1 %)
Toxicidad cardíaca	G1,G2: 1 (1,1 %)	Neutropenia (suspende QT)	G1,G2: 2 (2,2 %) G3, G4: 5 (5,5 %)
Toxicidad ocular	G1,G2: 1 (1,1 %)	Anemia	G1,G2: 2 (2,2 %)
HTA	4 (4,4 %)	Síndrome febril	6 (6,6 %)
TEP	1 (1,1 %)	Neumonía	4 (4,4 %)
Oclusión intestinal	1 (1,1 %)	Enteritis neutropénica	2 (2,2 %)
		Reacción anafiláctica (suspende oxaliplatino)	1 (1,1 %)

#### 7.10.- Tiempo de progresión de la enfermedad tumoral en pacientes con metástasis irresecables

El diagnóstico de la progresión de la enfermedad metastásica hepática se realizó por imagen radiológica (TAC o RMN) en un 86,6 %, por elevación de los marcadores tumorales en el 54 % de los casos y por empeoramiento clínico del paciente en el 44 %.

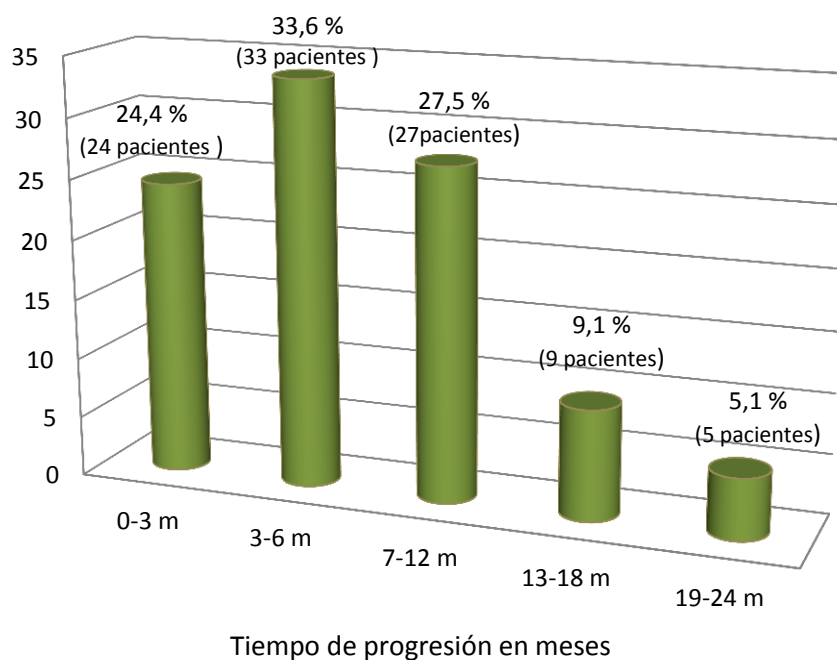
EL 80 % de los pacientes con metástasis hepáticas irresecables presentó progresión de las metástasis, con una mediana del tiempo de progresión de 6 meses y un rango IQ de 8; es decir, el 50% de los pacientes mostró un aumento de la afectación hepática

en seis meses, con un tiempo mínimo de menos de 30 días y un tiempo máximo de más de 24 meses (*Tabla 47*).

**Tabla 47.- Progresión de las metástasis hepáticas irresecables**

N	Válidos	98
	Perdidos	26
Media		7,5071
Mediana		6,0000
Desv. típica		5,39042
Mínimo		0,19
Máximo		24,00
Percentiles	25	3,5000
	50	6,0000
	75	11,5000

En el siguiente gráfico se expone el porcentaje de pacientes que han tenido progresión en función de los meses (*Figura 22*).

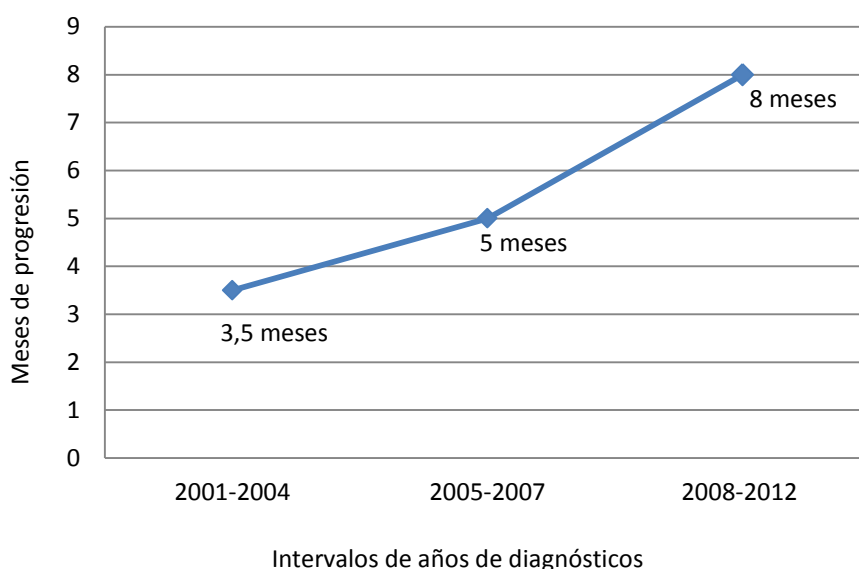


**Figura 22.- Porcentaje de pacientes con progresión de las metástasis irresecables en función del tiempo.**



Durante los meses del cuarto al sexto es donde se produce el mayor aumento de la progresión de las metástasis un 33,6 %, en los primeros tres meses existe un 24,4 % de pacientes que no responden a la QT adyuvante y progresa su enfermedad (*Figura 22*).

Si se tiene en cuenta el progreso de las metástasis en función de los intervalos de años de diagnóstico, se observa que según avanzan los años más largo es el tiempo de progresión de las metástasis, es decir, mayor periodo de estabilidad de la enfermedad (*Figura 23*).



**Figura 23.-** Mediana del tiempo en meses de progresión de las metástasis irresecables en función de los intervalos de años de diagnóstico

Así durante los años del 2001 al 2002, la mediana de progresión se situaba en torno a los 3,5 meses (rango IQ: 3); durante los años del 2005-2007 la mediana fue de 5 meses (rango IQ: 7); y por último durante los años del 2008 al 2012 la mediana estaba en torno a 8 meses (rango IQ: 8). La diferencia de progresión del primer intervalo al último es de 4,5 meses (*Figura 23*).

Se ha analizado si esta diferencia en la progresión de las metástasis, presenta significación estadística o por el contrario podría ser debido al azar, para ello se han comparado las medias mediante el test estadístico Anova y el test de Bonferroni.

**Tabla 48.- Anova comparación de medias de progresión**

Grupos de intervalos	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	307,992	2	153,996	5,820	,004
Intra-grupos	2460,913	93	26,461		
Total	2768,906	95			

**Tabla 49.- Comparaciones múltiples. Test de Bonferroni**

Años de diagnóstico		Medias		Intervalo de confianza al 95 %		
Intervalos de diagnóstico(1)	Intervalos de diagnóstico (2)	Diferencia de medias (1-2)	Error típico	Sig	Límite inferior	Límite superior
2001-2004	2005-2007	-1,84720	1,72993	0,865	9,443	15,624
	2008-2012	-4,64532	1,53177	0,009	6,613	13,987
2005-2007	2008-2012	-2,79812	1,24852	0,082	4,253	26,814

La diferencia en las medias de progresión de las metástasis entre los intervalos de diagnóstico del 2001-2004 y del 2008-2012 presenta significación estadística  $p = 0,009$ ; sin embargo, no es significativa la diferencia entre los intervalos del 2001-2004 y del 2005-2007 (*Tablas 48 y 49*).

Las causas del fallecimiento de los pacientes de este grupo son: deterioro clínico y enfermedad tumoral diseminada y progresiva en setenta pacientes; insuficiencia hepática grave en veinte pacientes; insuficiencia respiratoria grave en siete pacientes y fracaso multiorgánico catorce pacientes. Al finalizar el periodo de seguimiento del estudio permanecieron vivos trece pacientes.

## **8.- Pacientes con metástasis hepáticas convertidas a resecables.**

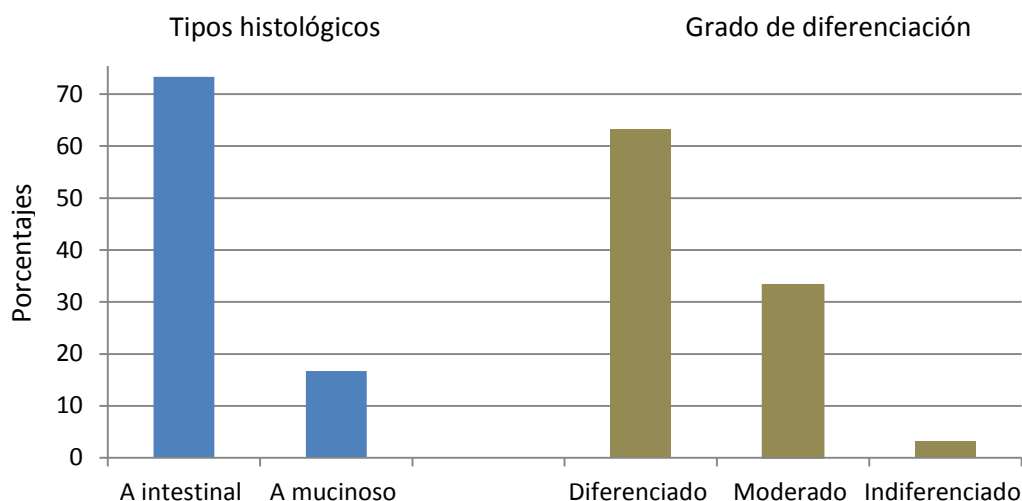
El grupo de pacientes con metástasis inicialmente irresecable pero convertidas a resecables tras tratamiento con QT está compuesto por 27 pacientes; de los cuales 16 pacientes un 60% son varones y 11 pacientes un 40% son mujeres. La edad media de presentación es de 64 años con una DT: 10,3.

### **8.1.- Características del tumor primario colorectal en pacientes convertidos a resecables.**

#### **8.1.1.- Localización y tipos histológicos**

El tumor primario se localiza en colon en dieciocho pacientes un 66,6 % y en recto en trece pacientes un 33,3 %. Dentro de los tumores de colon la localización más frecuente es en sigma con ocho pacientes (29,6 %); la representación en colon derecho es muy escasa a penas dos pacientes (7,4 %). En el recto la ubicación más predominante es en recto medio con seis pacientes (29,6 %).

Los tipos histológicos presentes en este grupo son: el Adenocarcinoma intestinal veintitrés pacientes un 85,1 % y el mucinoso o coloide cuatro pacientes un 14,8 %. En cuanto al grado de diferenciación del tumor primario, la mayor parte de los tumores son diferenciados (63,3 %), los moderadamente diferenciados son un 33,3 % y los tumores indiferenciados sólo un 3,3 % (*Figura 24*).



**Figura 24.-** Tipos histológicos y grado de diferenciación del tumor primario colorrectal

#### 8.1.2.- Estadificación TNM en pacientes convertidos a resecables.

Del total de 27 pacientes que componen el grupo de convertidos a resecables, la mayor parte de ellos 92,6 % son T3 en la clasificación TNM; los T2 suponen un 8,3 % de los casos y no existen en este grupo tumores T1 ni T4 (*Tabla 50*)

En cuanto a la afectación ganglionar un 48,1 % son N2 (afectación de 4 a 7 ganglios); los N1 constituyen un 33,3 % y los N0 un 18,5 %. La afectación metastásica (M), en un 77,7 % de los casos tienen exclusivamente afectación hepática (*Tabla 50*).

**Tabla 50.-** Frecuencia en función de los parámetros de la clasificación TNM en pacientes convertidos a resecables

Tamaño del tumor (T)		Ganglios afectados (N)		Metástasis (M)	
T2	2 (8,3 %)	N0	5 (18,5 %)	M1a	21 (77,7 %)
T3	25 (92,6 %)	N1 (1a,1b,1c)	9 (33,3 %)	M1b	6 (22,2 %)
		N2 (2a,2b,2c)	13 (48,1 %)		

## 8.2.- Marcadores tumorales al diagnóstico en pacientes convertidos a resecables.

La mayor parte de los pacientes de este grupo presentan al diagnóstico un CEA elevado mayor a 10 ng/dl en un 57,6 %; un 32 % de los casos debutan con valores normales menores a 5 ng/dl. El marcador tumoral Ca 19,9 se analizó sólo en el 77,7 % de los pacientes con metástasis convertidas a resecables, siendo también mayoritarios los casos con elevación del marcador (57%). *Tabla 51*

**Tabla 51.- Niveles plasmáticos de marcadores tumorales en pacientes convertidos a resecable.**

CEA	Frecuencia	Porcentaje	Ca 19,9	Frecuencia	Porcentaje
< 5 ng/dl	6	23 %	< 37 ng /dl	9	42,8 %
5-10 ng/dl	5	19,2 %	> 37ng/dl	12	57,1%
> 10 ng /dl	15	57,6 %	Total	21	77,7 %
Total	26	96,2 %	Perdidos	6	22,2 %
perdidos	1	3,7 %	TOTAL	27	100 %
TOTAL	27	100 %			

## 8.3.-Afectación hepática por las metástasis en pacientes convertidos a resecables

Los pacientes que tenían afectación menor del 25 % y entre el 26 y el 50 % constituyen, en ambos, un 40,7 %; un 18,5 % tenían una ocupación hepática de más del 50 % (*Tabla 52*).

La mayoría de los pacientes de este grupo un 44,4 % presentaban sólo 1 o 2 LOES en un lóbulo, pero también hubo siete pacientes con metástasis en ambos lóbulos e incluso ocho de los casos debutaron con afectación múltiple y bilateral (*Tabla 52*).

**Tabla 52.- Porcentaje de parénquima hepático afectado. Número y localización de las LOES hepáticas convertidas a resecables.**

Parénquima hepático	Frecuencia	Porcentaje	Localización de metástasis	Frecuencia	Porcentaje
< 25 %	11	40,7 %	Múltiple/Bilateral	8	29,6 %
26- 50 %	11	40,7 %	1 LOE o 2 LOES en el mismo lóbulo	12	44,4 %
51-75 %	4	18,4 %	3 ó + LOES en distintos lóbulos	7	26 %
76-100 %	1	3,7 %			
Total	27	100 %	Total	27	100 %

#### 8.4.- Técnicas quirúrgicas empleadas y complicaciones postquirúrgicas

Durante los años del **2001 al 2004** sólo dos pacientes con metástasis hepáticas irresecables se convirtieron en resecables; el tiempo medio entre las dos cirugías fue de 24 meses (DT: 7,07). No hubo complicaciones tras las cirugías y tampoco se ha recogido mortalidad postoperatoria (*Tabla 53*).

En el siguiente intervalo de años de diagnóstico, del **2005 al 2007**, diez pacientes un 33,3 % lograron ser resecables; en cuanto a las cirugías hepáticas se practicó tanto resecciones mayores como menores, y además, a dos pacientes se les trató con radiofrecuencia.

El tiempo medio entre las dos cirugías fue de 10,4 meses (DT: 6,52). No hubo mortalidad postoperatoria; pero todos los pacientes presentaron complicaciones debidas a la cirugía, que fueron: infección de la herida quirúrgica siete pacientes (70 %), íleo paralítico dos pacientes (20 %) y fistula anastomótica en un caso (10%). *Tabla 53*

Finalmente, durante los años del **2008 al 2012**, se pudieron resear 15 pacientes considerados irresecables en un principio; el tiempo medio entre las dos cirugías fue de 11,6 meses (DT: 5,82). *Tabla 53*

Las complicaciones postoperatorias ocurrieron en ocho pacientes (44,4 %) y fueron: infección de la herida quirúrgica cuatro pacientes (22,2 %), íleo paralítico tres casos (16,6 %) y dehiscencia de anastomosis un paciente (5,6 %). No hubo mortalidad postoperatoria.

Las resecciones hepáticas se hicieron de forma secuencial en todos los pacientes.

**Tabla 53.-** Técnicas quirúrgicas del tumor primario y de las metástasis hepáticas en función de los años de diagnósticos en pacientes convertidos a resecables.

Años	Resección tumor primario	Resección hepática
2001-2004 (2 pacientes)	Resección anterior baja 2 (100%)	Metastasectomías 1 (50%) Hepatectomía izquierda 1 (50%)
2005-2007 (10 pacientes)	Hemicolectomía derecha 2 (20 %) Colectomía subtotal 2 (20 %) Sigmoidectomía 2 (20 %) Hartmann 1 (10 %) Resección anterior baja 1 (10 %) Amputación abdomino-perineal 1 (10 %)	Metastasectomías 4 (40 %) Segmentectomía 2 seg 1 (10 %) Hepatectomía derecha 2 (20 %) Hepatectomía izquierda 2 (20 %) Radiofrecuencia 2 (20 %)
2008-2012 (15 pacientes)	Hemicolectomía derecha 1 (6,6 %) Hemicolectomía izquierda 2 (13,3 %) Resección segmentaria colon 1 (6,6 %) Sigmoidectomía 2 (13,3 %) Panproctocolectomía 1 (6,6 %) Resección anterior baja 6 (40 %) Amputación abdominoperineal 2 (13,3 %)	Metastasectomía 5 (33,3 %) Segmentectomía 2 seg 4 (26,6 %) Hepatectomía derecha 5 (33,3 %) Hepatectomía central 1 (6,6 %)

De los veintisiete pacientes que forman este grupo, veintiuno presentó afectación exclusivamente hepática y los restantes debutaron además con metástasis pulmonares; en dos de estos últimos se practicó cirugía pulmonar, resección de nódulos pulmonares, tras la cirugía hepática.

Como también se ha visto en otros apartados del estudio, no hubo diferencias significativamente estadísticas en cuanto a la supervivencia en los pacientes con metástasis hepáticas y los que presentaban además afectación pulmonar.

#### **8.5.- Supervivencia global en pacientes con metástasis convertidos a resecables.**

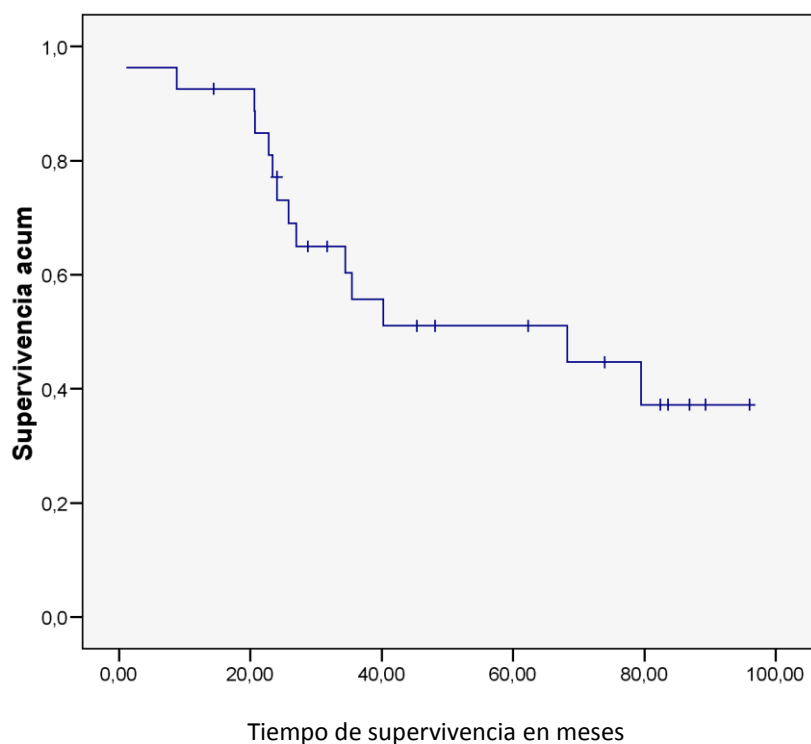
La mediana de supervivencia en este grupo de pacientes es de 68,2 meses (5,6 años). El 50 % de los pacientes presentan una supervivencia comprendida en un IC al 95 % entre 5,2 meses y 11 años (*Tabla 54 y Figura 25*).

**Tabla 54.- Supervivencia en pacientes con metástasis hepáticas convertidas a resecables.**

Supervivencia (en meses)		Intervalo de confianza al 95 %		
Metástasis convertidas a resecables	Estimación Mediana	Error típico	Límite inferior	Límite superior
	68,233	32,119	5,281	131,186

En la tabla de supervivencia se observa que los pacientes con metástasis convertidos a resecables presentan una supervivencia al año de 92 %, a los tres años del 55 % y a los 5 años del 44%; 13 pacientes permanecen vivos al final del estudio.





**Figura 25.-** Curvas de Kaplan- Meir. Supervivencia global en pacientes convertidos a resecables

#### 8.6.- Quimioterapia de conversión. Efectos secundarios. Respuesta al tratamiento.

De todos los pacientes inicialmente irresecables un 17,8 % se convirtieron en resecables tras la QT de conversión.

La QT de conversión de primera línea se aplicó a los 27 pacientes que forman parte de este grupo, siendo los fármacos más utilizados: Folfox un 44,4 %, Bevacizumab un 33,3 %, y también Capecitabina y Oxaliplatino con un 26 % y 22,2 % respectivamente (Tabla 55).

La segunda línea de tratamiento se administró a 10 pacientes utilizando preferentemente Bevacizumab en un 40 % de los pacientes (*Tabla 55*). El tiempo medio de tratamiento fue de 8,6 meses (DT): 5,32.

**Tabla 55.- Fármacos empleados en la QT de conversión.**

Fármacos QT 1º línea (27 pacientes)	Frecuencia	Fármacos QT 2º línea (10 pacientes)	Frecuencia
Folfiri	2 (7,4 %)	Folfiri	1 (10 %)
Capecitabina	7 (26 %)	Oxaliplatino	1 (10 %)
5 FU	1 (3,7%)	Capecitabina	1 (20 %)
Folfox y Folfox 4	12 (44,4 %)	Bevacizumab	4 (40 %)
Oxaliplatino	6 (22,2 %)	Irinotecan	1 (20 %)
Bevacizumab	9 (33,3 %)	Tomudex	1 (10 %)
Cetuximab	4 (14,8 %)		
Panitumumab	1 (3,7 %)		

Los efectos adversos más frecuentes debidos al tratamiento fueron: toxicidad cutánea 17 pacientes (63 %), neurotoxicidad 13 pacientes (48,1 %) y los efectos gastrointestinales 10 pacientes (37 %); en un paciente se tuvo que retirar el tratamiento por toxicidad grave. Hubo un 10 % de pacientes que no presentaron ningún efecto secundario tras el tratamiento.

La respuesta a la QT de conversión fue: en seis pacientes se consiguió respuesta completa hepática, es decir, desaparición radiológica de las LOES, en ocho pacientes se obtuvo una buena respuesta pero no respuesta completa de la enfermedad metastásica, en doce de los casos se mantuvo las LOES hepáticas pero disminuyeron de tamaño y en un paciente las metástasis no sufrieron modificación (*Tabla 56*).

**Tabla 56.- Respuesta de las metástasis hepáticas a la QT de conversión**

Tipo de respuesta a QT	Frecuencia	Porcentaje
Respuesta completa	6	22,2 %
Buena respuesta	8	27 %
Respuesta parcial mantenida	12	44,4 %
Estabilidad no progresión	1	3,7 %
Total	27 pacientes	100 %

### 8.7.- QT adyuvante en pacientes con metástasis convertidas a resecables. Efectos secundarios y respuesta al tratamiento.

Tras la cirugía hepática se administra **QT adyuvante de primera línea** a 24 pacientes, al resto no se les administro por presentar remisión completa. Se empleó principalmente regímenes de combinación como Folfiri o Folfox 4. El tiempo medio del tratamiento fue de 6,7 meses (DT: 5,6). *Tabla 57*

**Tabla 57.- QT adyuvante en convertidos a resecables: primera, segunda, tercera y cuarta líneas de tratamiento.**

QT 1º línea (27 pacientes)	Frecuencia	QT 2º línea (20 pacientes)	Frecuencia	QT 3º línea (7 pacientes)	Frecuencia
Folfiri	6 (22,2 %)	Folfiri	7 (35 %)	Folfox, 6	2 (28,5 %)
Xeliri	1 (3,7 %)	Xeliri	1 (5 %)	Xeliri	14,2 %
Folfox 4	6 (22,2 %)	Folfox	1 (5 %)	Bevacizumab	3 (42,8 %)
5 FU	2 (7,4 %)	5 FU	1 (5 %)	Cetuximab	4 (57,1 %)
Capecitabina	5 (18,5 %)	Capecitabina	3 (15 %)	Irinotecan	4 (57,1 %)
Oxaliplatino	3 (10 %)	Xelox	2 (10 %)		
Bevacizumab	5 (18,5 %)	Bevacizumab	8 (40 %)	QT 4º línea (4 pacientes)	Frecuencia
Irinotecan	4 (14,8 %)	Cetuximab	3 (15 %)	Folfox	1 (25 %)
Tomudex	1 (3,7 %)	Panitumumab	2 (10 %)	Xelox	2 (50 %)
Afliberpt	1 (3,7 %)	Irinotecan	4 (20 %)	Bevacizumab	1 (25 %)
		UFT (tegafur+uracilo)	1 (5 %)	Cetuximab	1 (25 %)
		Tomudex	1 (5 %)	5 FU	1 (25 %)
		Mitomicina-C	1 (5 %)		

La respuesta a la QT de primera línea fue: cuatro pacientes un 22,2 % alcanzaron la remisión completa, sin evidencia de enfermedad metastásica y por consiguiente, la finalización del tratamiento; tres pacientes permanecieron estables, cinco casos tuvieron una respuesta parcial con disminución del tamaño de las metástasis y finalmente, doce pacientes el 50% de ellos presentaron mala respuesta al tratamiento con progresión de las metástasis tanto hepáticas como pulmonares (*Tabla 58*).

**Tabla 58.-** *Respuesta de las metástasis hepáticas a la QT adyuvante de primera línea.*

Tipo de respuesta a QT	Frecuencia	Porcentaje
Respuesta completa (fin del tratamiento)	4	16,6 %
Respuesta parcial mantenida	5	20,8 %
Estable, no progresión	3	12,5 %
Mala respuesta, progresión	12	50 %
Total	24 pacientes	90 %

A cinco de los pacientes que sufrieron progresión de las metástasis se les trató con nueva cirugía o radiofrecuencia de rescate. Además, a 3 pacientes se añadió cirugía pulmonar (resección de nuevos nódulos y radiofrecuencia pulmonar).

De los 24 pacientes que fueron tratados con adyuvancia de primera línea, en veinte de ellos un 83,3 % presentaron **efectos adversos debidos al tratamiento**; la mayor parte fueron moderados-leves (G1 y G2), siendo los más frecuentes los efectos gastrointestinales con un 41,6 % de los casos, seguido por la toxicidad neurológica (central y periférica) con un 37,5 %. En dos pacientes se tuvo que suspender la QT adyuvante por toxicidad grave, neutropenia G3, G4 o trombopenia G3, G4 (*Tabla 59*).

**Tabla 59.- Efectos secundarios de la QT adyuvante de primera línea en pacientes con metástasis convertidas a resecables**

Síntomas	Frecuencia	Síntomas	Frecuencia
Atóxico	4 (16,6 %)	Síndrome mano-pie	G1,G2: 3 (12,5 %)
Astenia/anorexia	G1,G2: 2 (8,3 %)	Toxicidad cutánea	G3,G4: 1 (4,1 %)
Gastro-intestinales	G1,G2: 10 (41,6 %)	Neutropenia (suspende QT)	G1,G2: 3 (12,5 %) G3, G4: 1 (4,1 %)
Mucositis	G1,G2: 5 (20,8 %)	Trombopenia (suspende QT)	G1,G2: 2 (8,3 %) G3,G4: 1 (4,1 %)
Neurotoxicidad	G1,G2: 1 (4,1 %)	Sangrado, epistaxis	G1,G2: 2 (8,3 %)
Neuropatía periférica	G1,G2: 8 (33,3 %)	Alopecia	G1,G2: 3 (12,5 %)

**Las demás líneas de tratamiento de QT adyuvante:** la segunda línea de tratamiento se aplica a veinte pacientes, con un tiempo medio de duración del tratamiento de 5,6 meses (DT: 4,4); la tercera línea de tratamiento se destinó a siete pacientes, con una duración del tratamiento de once meses. Debido a la mala evolución y progresión de la enfermedad metastásica cuatro pacientes fueron tratados con una cuarta línea de QT adyuvante durante 5,5 meses, siendo derivados posteriormente a Cuidados Paliativos (Tabla 57).

#### **8.8.- Tiempo de progresión de las metástasis convertidas a resecables. Supervivencia libre de enfermedad.**

Durante el seguimiento se observó progresión de las metástasis hepáticas en 20 pacientes (74 %). La progresión de la enfermedad se detectó en un 81 % a través de las imágenes radiológicas, en un 37 % de los casos por aumento de los niveles plasmáticos

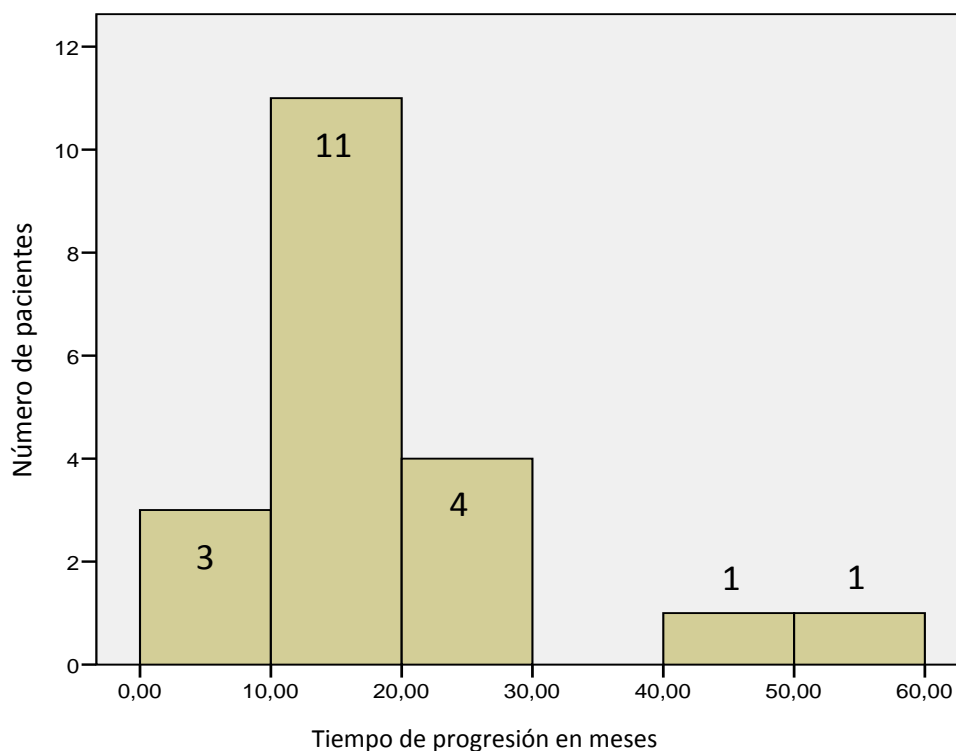
de marcadores tumorales y en un 11 % de los pacientes por empeoramiento clínico, aunque en algunos pacientes se combinaban más de una opción.

La mediana del tiempo de progresión en pacientes con metástasis convertidas a resecables fue de 17 meses (rango IQ: 10), con un tiempo mínimo de 5 meses y un tiempo máximo de 60 meses (*Tabla 60*).

**Tabla 60.-** *Tiempo medio de progresión de las metástasis hepáticas convertidas a resecables*

N	Válidos		20
	Perdidos		7
Media			19,0000
Mediana			17,0000
Desv. típ.			12,41391
Mínimo			5,00
Máximo			60,00
Percentiles	25		12,0000
	50		17,0000
	75		21,5000

El 50 % de los pacientes pertenecientes a este grupo presenta progresión de la enfermedad metastásica en menos de 2 años, y se aprecia que durante los meses de seguimiento del 10 al 20 es donde se acumulan el mayor número de pacientes que progresan (*Figura 26*).



**Figura 26.-** Histograma de frecuencias del tiempo medio de progresión de las metástasis convertidas a resecables

Tras el tratamiento con QT adyuvante y la cirugía de rescate, siete de los pacientes alcanzaron la remisión completa y al finalizar el estudio permanecían vivos sin recidiva metastásica. El seguimiento se hizo en dos pacientes hasta los 44 meses, en otros dos hasta los 45 y en el resto hasta los 52, 73 y 74 meses; con una mediana de tiempo de seguimiento de 52 meses (4,3 años) rango IQ: 29.

A la vista de los datos se puede concluir, que al menos a los 44 meses (3,7 años) la supervivencia libre de enfermedad en estos siete pacientes fue del 100%, y uno de ellos llegó a alcanzar 6 años (74 meses) libre de enfermedad metastásica.

## 9.- Comparación de la supervivencia entre los dos grupos de pacientes con metástasis hepáticas inicialmente irresecables.

Como se ha visto en apartados anteriores, los pacientes que presentan una mayor supervivencia son aquellos cuyas metástasis son convertidas a resecables con 5,7 años, en comparación con los pacientes definitivamente irresecables que tan sólo alcanzan un año de supervivencia (*Tabla 61*).

**Tabla 61.-** Comparación de las supervivencias globales en pacientes con metástasis sincrónicas inicialmente irresecables.

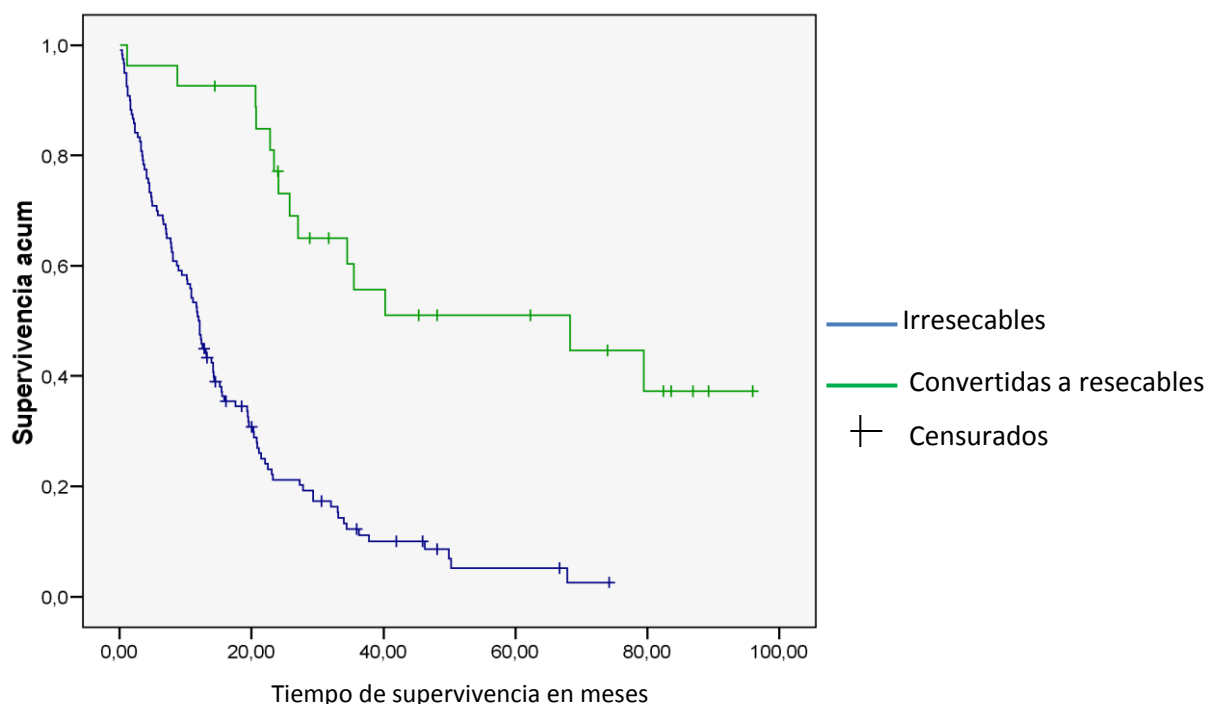
Metástasis hepáticas sincrónicas	Estimación mediana	Error típico	Límite inferior	Límite superior
Irresecables	11,967	11,967	10,453	13,481
Convertidas a resecables	68,233	68,233	5,281	131,186
Global	14,233	2,747	8,849	19,617

En el 50 % de los pacientes irresecables la supervivencia se encuentra incluida en un IC al 95% comprendido entre 10,4 y 13,4 meses; de igual modo, el 50 % de los pacientes convertidos a resecables tienen una supervivencia incluida en un IC al 95% entre 5,2 meses y 11 años (*Tabla 61* y *Figura 27*). La diferencia entre las supervivencias es de 56,26 meses (4,7 años) a favor de los convertidos a resecables y esta asociación presenta significación estadística  $p < 0,001$  (*Tabla 62*).

**Tabla 62.-** Comparaciones globales de supervivencia.

	Chi-cuadrado	gl	Sig
Log Rank (Mantel-Cox)	29,552	1	0,000





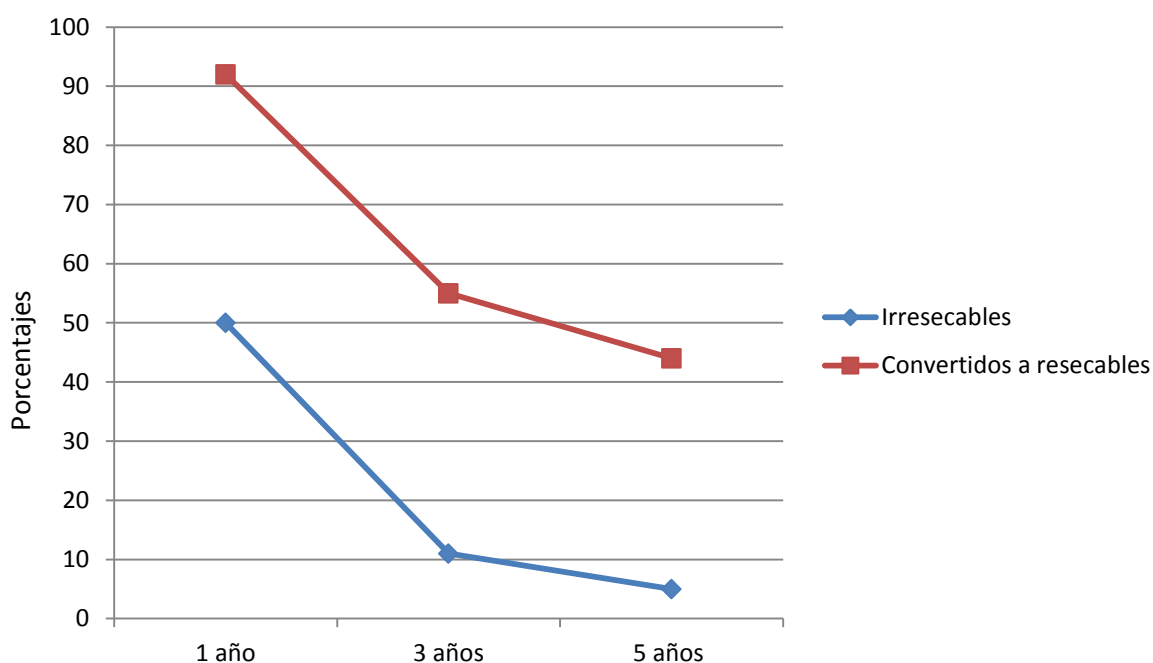
**Figura 27.-** Curvas de supervivencia de Kaplan Meier: metástasis hepáticas irresecables y convertidas a resecables.

En las tablas de supervivencia se aprecia que en los irresecables, al año la supervivencia es del 50 % y a los 3 años del 11 %; en el caso de los pacientes convertidos a resecables, al año sobreviven un 92 % y a los 3 años la supervivencia es del 55 %. Cabe destacar la muy escasa supervivencia a los 5 años de los pacientes con metástasis definitivamente irresecables (Tabla 63).

**Tabla 63.-** Supervivencia al año, a los tres y a cinco años en los pacientes con metástasis inicialmente irresecables

Metástasis	1 año	3 años	5 años
Convertidas a resecables	92 %	55 %	44 %
Irresecables	50 %	11 %	5 %

En el siguiente gráfico se aprecia la diferencia en los porcentajes de supervivencia en pacientes con metástasis irresecables, tratados únicamente con QT, y a aquellos tratados con QT y con cirugía de las metástasis (*Figura 28*).



**Figura 28.-** Porcentaje de supervivencia al año, a los tres y cinco años de los pacientes con metastasis inicialmente irresecables

## **10.- Factores predictivos de mortalidad en pacientes con CCR estadio IV con metástasis hepáticas sincrónicas e irresecables. Análisis multivariante.**

Para analizar los factores que influyen en la mortalidad, se ha realizado un análisis multivariante utilizando las variables que habían tenido un valor de  $p < 0,25$  en el análisis univariante de Kaplan- Meier.

### **Modelo de Regresión de Cox.**

En este modelo se han incluido las siguientes variables: cada una de las categorías se han enfrentado a la categoría que tenía mejor pronóstico.

1. Sexo: ser mujer presenta mejor pronóstico.
  - Mujer
  - Hombre
2. Edad de diagnóstico: debutar con CCR en edades tempranas tiene mejor pronóstico.
  - 41- 50 años
  - 51- 60 años
  - 61-70 años
  - 71 o más
3. Décadas de años de diagnóstico: intervalo de años del 2008-2012 presenta mejor pronóstico.
  - 2001-2004
  - 2005-2007
  - 2008-2012

4. Localización del tumor primario: la localización en colon derecho presenta mejor pronóstico
  - Colon derecho
  - Colon transverso
  - Colon izquierdo
  - Sigma
  - Recto
5. Marcador tumoral preoperatorio CEA: niveles < de 5 ng/dl tiene mejor pronóstico.
  - < 5 ng/dl
  - >5 ng/dl.
6. Diferenciación del tumor primario: los tumores colorrectal muy diferenciado presentan mejor pronóstico.
  - Poco diferenciado.
  - Moderadamente diferenciado
  - Muy diferenciado.
7. Metástasis hepáticas y metástasis hepáticas + otras localizaciones: metástasis hepáticas como única localización se considera mejor pronóstico que la afectación múltiple.
  - Hepáticas.
  - Hepáticas + pulmonares
  - Hepáticas + peritoneales.
  - Hepáticas + pulmonares + peritoneales
  - Hepáticas + otras localizaciones (úter, ovarios, vejiga, óseas)
8. Localización de las metástasis hepáticas: la presencia de afectación múltiple/bilateral tiene peor pronóstico.

- Multiples/ Bilaterales.
- 1 o 2 LOES en un solo lóbulo hepático
- 3 o más LOES en ambos lóbulos hepáticos.

9. Metástasis hepáticas definitivamente irresecables al diagnóstico:

- Si
- No

10. Metástasis hepáticas convertidas a resecables: mejor pronóstico si se consiguen resecar las metástasis tras tratamiento con QT.

- Si
- No

11. Tiempo en meses de recaída o de progresión de las metástasis: la recidiva tardía a partir del 2º año presenta mejor pronóstico.

- 0-6 meses
- 7-12 meses
- 13- 24 meses
- 25 o más meses.

12. Síntomas al diagnóstico del tumor primario: paciente asintomático al diagnóstico se considera mejor pronóstico.

- Asintomático
- Obstrucción intestinal
- Rectorragia
- Dolo anal, tenesmo, absceso perianal en tumores de rectos

**Tabla 64.-** Variables con significación estadística. Modelo de regresión de COX

Variables incluidas en el modelo de COX	Párametros modelo de regresión					IC 95 % para Exp (B)		
	B	ET	Wald	gl	Sig	Exp (B)	Inferior	Superior
<b>Género: mujer</b>	0,571	0,253	5,120	1	<b>0,024</b>	<b>0,565</b>	<b>0,344</b>	<b>0,926</b>
<b>Edad</b>			9,297	3	,026			
- 41- 50 años								
- 51- 60 años	,222	,388	,328	1	,567	1,249	,583	2,674
- 61-70 años	,463	,388	1,420	1	,233	1,589	,742	3,401
- 71 o más	,910	,395	5,303	1	<b>,021</b>	<b>2,485</b>	<b>1,145</b>	<b>5,393</b>
<b>Años de diagnóstico</b>			11,140	2	,004			
- 2008-2012								
- 2001-2004	1,295	,390	11,025	1	<b>,001</b>	<b>3,649</b>	<b>1,700</b>	<b>7,836</b>
- 2005-2007	,156	,300	,268	1	0,604	1,168	,649	2,105
<b>Metástasis hepáticas irrecables al diagnóstico</b>	1,850	,419	19,450	1	<b>,000</b>	<b>6,358</b>	<b>2,795</b>	<b>14,464</b>
<b>CEA preoperatorio &gt; 10 ng/dl</b>	1,357	0,416	10,655	1	<b>0,001</b>	<b>3,884</b>	<b>1,720</b>	<b>8,772</b>
<b>Síntomas al diagnóstico</b>			10,587	5	0,60			
- Asintomático								
- Obstrucción intestinal	1,556	,654	5,655	1	<b>,017</b>	<b>4,740</b>	<b>1,315</b>	<b>17,093</b>
- Rectorragia	1,146	0,619	3,420	1	,064	3,144	0,934	10,586
- Abscesos perianales en rectos	2,912	1,254	5,393	1	<b>,020</b>	<b>18,402</b>	<b>1,575</b>	<b>214,956</b>

En este modelo se han obtenido unos **factores pronóstico negativos** que influyen en la supervivencia:

1- Diagnóstico en la década de los 70 años.

- Los pacientes diagnosticados de la enfermedad tumoral a partir de los 70 años presentan 2,4 veces más riesgo de mortalidad (OR 2,48; IC 95%: 1,145- 5,393) p: 0,021.

2- Intervalo de años de diagnóstico de la enfermedad tumoral.

- Los pacientes que han sido diagnosticados durante los años 2001 al 2004, tienen 3,6 veces más riesgo de fallecimiento por la enfermedad tumoral (OR 3,65; IC 95%: 1,700 – 7,836) que los diagnosticados en los años del 2008 al 2012 con una p=0,001.

3- Tipo de metástasis hepáticas al diagnóstico:

- Los pacientes con metástasis hepáticas definitivamente irresecables, presentan 6,3 veces más riesgo de fallecimiento que los pacientes con metástasis resecables (OR: 6,358; IC 95%: 2,795-14,464)  $p < 0,001$ .

4- Marcador tumoral CEA

- Los pacientes con niveles del marcador CEA  $> 10$  ng/dl presentan 3,8 veces más riesgo de mortalidad que los que tienen valores normales (OR: 3,884; IC 95 %: 1,720-8,772)  $p = 0,001$ .

5- Síntomas al diagnóstico:

- Los pacientes que presentan como síntoma la obstrucción intestinal, tienen 4,7 veces más riesgo de mortalidad (OR: 4,740; IC 95%: 1,315-17,093) que los pacientes asintomáticos al diagnóstico, con una  $p = 0,017$ .
- La presencia de abscesos por complicación de los tumores de recto al diagnóstico supone un aumento del riesgo de mortalidad de 18,4 veces comparado con los pacientes asintomáticos (OR: 18,402; IC 95%: 1,575-214,956)  $p = 0,020$ .

**Factor pronóstico positivo** influyente en la supervivencia:

Género: mujer frente a hombre

- Las mujeres mostraron un 43 % más de posibilidades de sobrevivir (OR: 0,565; IC 95%: 0,344-0,926)  $p = 0,024$ .

## ***V. DISCUSIÓN***

---





### **1.- Características generales de los pacientes y del tumor primario.**

A lo largo de este estudio se han analizado 151 pacientes con CCR y metástasis hepáticas irresecables. Por sexos predominan los varones frente a las mujeres en una relación de 1,2:1; esta diferencia es similar a lo publicado en otros estudios donde se observa tasas de 1,3:1 y 1,17:1 a favor de los varones<sup>211,212</sup>.

La edad media de los pacientes fue de 68,66 años. Otros autores informan en sus estudios de una edad media alrededor de los 67 años; y además, refieren que la década de mayor número de pacientes diagnosticados de CCR estadio IV es la de 70 a 80 años con un 33,2 %<sup>213,214</sup>. En este estudio, también se ha encontrado que la década de los 71 a 80 años es la que incluye más número de pacientes con un 37,5 %.

En cuanto a la localización del tumor primario, en nuestros pacientes, si los dividimos en tumores de colon y de recto los más frecuentes son los de colon, pero si tenemos en cuenta cada parte anatómica los que predominan más son los tumores de recto<sup>215,216</sup>. En la mayoría de los artículos que se han publicados incluido el SEER<sup>217</sup> se hace referencia a que la localización más frecuente dentro de los tumores del colon es en sigma y después en ciego, coincidiendo con lo observado en nuestros datos (*Tabla 8*).

Hay que destacar la asociación con diferencia estadística que se ha encontrado entre el sexo mujer y la localización del tumor colorrectal en ciego, con un porcentaje de 18,2 % frente a 6 % en varones. De tal manera, que en nuestro estudio las mujeres presentan un 67 % más riesgo de padecer un tumor en ciego, lo que significa que ser hombre es factor de protección (*Tabla 10*). Hay autores que han intentado encontrar las causas de esta conclusión, pero hasta ahora no hay resultados significativos<sup>218, 219</sup>.

El tipo histológico más frecuente en los tumores colorrectales y que coincide en casi todas las series publicadas, es el Adenocarcinoma intestinal y en este trabajo constituye un 85 % del total. Los datos reflejados en otros estudios se sitúan entre el 75 y el 82 %, e incluso llegando al 87 %. Otros tipos histológicos menos frecuentes son: el mucinoso o coloide y el adenocarcinoma infiltrante <sup>13,11,220</sup>.

## **2.- Marcadores tumorales**

En este estudio se recogió el dato analítico del **CEA preoperatorio** en 144 pacientes, de los cuales un 83,3 % presentaban valores plasmáticos elevados y de estos un 74,3 % tenían niveles mayores a 10 ng/dl. Estos datos coinciden con lo publicado por otros autores que describen un aumento del CEA preoperatorio entorno al 75 % de los pacientes con afectación metastásica <sup>24,31,221,222</sup>.

Un 16,7 % de los pacientes debutaron con un valor de CEA plasmático en rango normal (menor a 5 ng/d), y además, son los que presentaron una mayor supervivencia. Referente a esto, algunas publicaciones destacan porcentaje de pacientes con valores normales del CEA en cáncer metastásico entorno al 25 % e incluso al 35 % <sup>223, 224</sup>.

*Michael J et al* <sup>225</sup> habla del valor pronóstico negativo que existe entre los niveles preoperatorios del CEA y la supervivencia, sobre todo, cuando sobrepasa los 10 ng /dl. En este estudio los pacientes con mayores niveles de CEA fueron los que presentaron menor supervivencia; de tal manera, que a medida que aumentan los niveles del marcador tumoral disminuye la supervivencia, con una diferencia significativa entre los valores de CEA normales y valores mayores a 10 ng /dl de 13 meses (*Tabla 20*). *Polat et al* <sup>31</sup> en el año 2014 también encontró esta asociación, al igual que otros autores <sup>32, 226</sup>.

En cuanto al marcador **Ca 19,9 preoperatorio** se encontraron valores elevados mayores de 37 ng /dl en un 51 % de los casos y también presentaban una menor supervivencia en comparación con los pacientes con niveles normales de Ca 19,9. La diferencia en la supervivencia de ambos grupos, pero sin significación estadística, fue de 5,4 meses (*Tabla 23*).

Estos datos coinciden en concepto con el estudio publicado por *Reite W et al*<sup>32</sup> donde se encontró una asociación negativa entre los niveles de Ca 19,9 y la supervivencia; de tal manera, que a los dos años los pacientes con niveles normales del marcador sobrevivían un 60 %, frente a un solo 10 % en pacientes con niveles elevados. Otros autores también corroboran estos datos, aunque en algunos de ellos existe discrepancia en el punto de corte del marcador Ca 19,9<sup>227,228, 229</sup>.

En el estudio multivariante realizado los niveles de CEA mayores de 10 ng/dl fueron factores independiente predictores de riesgo de mortalidad (R: 3,88; IC 95 %: 1,720-8,772, P= 0,001); esto coincide con los datos publicados por *Tunc Eren et al*<sup>230</sup> en el año 2016 donde informa que los niveles de Cea mayores a 5 ng/dl eran factores predictores de riesgo de mortalidad con una p = 0,001; otros estudios apoyaron esta afirmación y revelaron que niveles preoperatorios de Cea mayores de 10ng /dl influyen negativamente en la supervivencia<sup>231, 232</sup>.

Por el contrario, otros autores<sup>233</sup> no encontraron en sus estudios que los niveles de CEA influyeran significativamente en la mortalidad en los pacientes con CCR estadio IV.

### 3.- Supervivencia de la serie del estudio

Todos los pacientes que se han reclutaron para el estudio debutaron con metástasis irresecables al diagnóstico, las tasas de supervivencia fueron al año de un 57 %, a los tres años del 19 % y a los cinco años de un 12 %. Hay estudios publicados que tan solo han arrojado supervivencias del 8 al 10 %, como es el caso de *Cook . AD*<sup>91</sup> en el año 2005 y *O, Connell et al*<sup>220</sup> en el año 2004; pero en otros estudios más recientes, a partir del 2010, las tasas de supervivencias publicadas son más favorables y se acercan a las encontradas en este estudio llegando incluso al 20 y 30 % a los 3 años<sup>97,234, 235</sup>.

Estos pacientes fueron diagnosticados desde el año 2001 al 2012 haciendo un seguimiento de su evolución hasta Enero del 2014. La mayor tasa de supervivencia global se ha encontrado durante los años del 2008 al 2012, el 50 % de los pacientes alcanzan los 19,6 meses de vida con una diferencia con significación estadística respecto al intervalo de años del 2001 al 2004 de 12,6 meses y respecto a los años del 2005 al 2007 de 7,3 meses.

Es sabido por los distintos autores que este incremento en la supervivencia con el transcurrir de los años, se debe principalmente a la introducción de nuevos agentes quimioterápicos<sup>120,121,122</sup> como son el Oxaliplatino o Irinotecan y a la terapia biológica Cetuxumab, Panitumumab y Bevacizumab, que aumentan tanto la supervivencia global como la supervivencia libre de enfermedad<sup>236, 237</sup>. El uso de estos agentes biológicos está unido a la determinación del oncogen Kras. En este estudio durante los primeros años se realizaron muy escasas determinaciones del KRAS; ya que la técnica se generalizó en España principalmente a partir del año 2008<sup>71,72,238</sup>.

Otra causa del aumento de la supervivencia en los últimos años es la formación de los llamados Comités Multidisciplinar especializados, como ha quedado patente en varios trabajos publicados <sup>239,240,241,242</sup>. En el hospital de referencia de los pacientes del estudio se formó el Comité Multidisciplinar y la Unidad de Cirugía Hepática a partir del año 2007, esto puede ser clave en el incremento de la supervivencia que se ha hallado en los resultados.

#### **4.- Resección del tumor primario Colorrectal**

En este estudio partimos del hecho que todos los pacientes se sometieron a resección quirúrgica del tumor primario. Ampliamente en la literatura se ha estudiado si es necesaria la resección del tumor primario en todos los casos de pacientes con estadio IV. *Sarela et al* <sup>92</sup> encontró que los pacientes con estadio IV eran irresecables en un 75 a un 90 % de los casos, dado que no se podía eliminar toda la carga tumoral.

En nuestra serie de estudio los pacientes asintomáticos al diagnóstico representan sólo el 5,3 % del total, el resto debutaron con algún síntoma de mayor o menor gravedad. Para la mayoría de los autores el dato clave para decidir si el paciente es subsidiario de cirugía como primera opción, es el hecho de ser asintomático o presentar síntomas; de tal manera, que se reservaría la cirugía a pacientes con síntomas como obstrucción, perforación o sangrado, así se expone en algunas publicaciones <sup>95,96,108,243</sup>.

El tratamiento neoadyuvante se aplicó a 17 pacientes del estudio un 11 % y ninguno de ellos presentó complicaciones debidas al tumor primario antes de la cirugía. Hay autores que hallaron en sus trabajos un porcentaje de complicaciones del tumor colorrectal durante el tratamiento con QT del 10 al 25 % <sup>95,96,102</sup>.

Los autores a favor de la resección quirúrgica han encontrado en sus estudios, una mayor supervivencia tanto global como del tiempo libre de enfermedad, en pacientes a los cuales se les había resecado el tumor primario<sup>244</sup>.

La supervivencia global de los pacientes del estudio fue de 14,2 meses. Revisando estudios recientes, se observa, que publican unos datos de supervivencias en pacientes resecados más favorables que las de este estudio, llegando incluso a los 20 y 30 meses<sup>100,102,105</sup>, con unas diferencias entre resecados y no resecados de 18 a 20 meses<sup>245,246</sup>. Otros autores, sin embargo, describen supervivencias más similares a las nuestras, de 15 a 16 meses<sup>91,98,99,106</sup>.

Muchos autores opinan que si se realiza cirugía en pacientes que son asintomáticos o con síntomas leves, las complicaciones derivadas de la propia cirugía podrían retrasar el tratamiento quimioterápico, y por consiguiente, empeorar el pronóstico de los pacientes<sup>108,127</sup>. En cuanto a esta cuestión, se aprecia que las complicaciones de nuestros pacientes derivadas de la cirugía fueron un 43,3 %, pero de ellas la mayor parte eran leves y sólo en un 8,3 % se tuvo que reintervenir al paciente. *Scheer et al*<sup>108</sup> encontró un porcentaje de complicaciones del 18 al 47 %, y él sí recomendaba no operar en pacientes asintomáticos.

Nuestra serie de pacientes presento una mortalidad de un 8,3 %, este dato es similar a lo encontrado en las distintos trabajos, ya que existe mucha disparidad en cuanto a los porcentajes de mortalidad publicados<sup>247</sup>. *Baja et al*<sup>101</sup> describe un porcentaje de complicaciones tras la cirugía del 25 % con solo un 3 % de mortalidad; por lo que recomienda la opción quirúrgica aún en pacientes asintomáticos. Al igual que *Gulack et al*<sup>248</sup> en su reciente estudio del año 2016 informa de un 16,6 % de complicaciones; y a pesar

de la alta mortalidad postquirúrgicas que encontró un 15,2 %, recomienda la opción quirúrgica tanto con intención curativa como paliativa.

## 5.- Metástasis sincrónicas al diagnóstico

Al igual que la mayoría de los autores<sup>197</sup> se ha definido las metástasis sincrónicas como las detectadas durante el estudio diagnóstico, aunque hay autores que incluso las consideran si se diagnostican a los 3 o 6 meses tras el diagnóstico del tumor primario colorrectal<sup>249,250,251</sup>.

Todos los autores destacan como el hígado es el principal órgano de asiento de las metástasis<sup>144,145,252</sup>; *Frankel TL et al*<sup>253</sup> describe un 80 % de afectación hepática en el estadio IV. En este estudio un 82 % de los pacientes tenían metástasis hepáticas sincrónicas, algunos como única localización y otros, además, tenían afectación de distintos órganos.

El aspecto más controvertido es el concepto de **enfermedad metastásica extrahepática** (EHD), que tradicionalmente se ha considerado de mal pronóstico, ya que se consideraba una enfermedad diseminada, y por tanto, una contraindicación para la resección tanto hepática como del tumor colorrectal. Actualmente está cambiando el concepto de inoperabilidad en caso de enfermedad extrahepática metastásica, a la luz de los resultados de varias publicaciones<sup>254,255,256</sup>, donde los pacientes con aparición sincrónica de metástasis hepáticas más pulmonares o ganglionares, sometidos a resección quirúrgica alcanzaron una supervivencia a los 5 años de 25,5% y 29% respectivamente, en pacientes con buena respuesta a la quimioterapia.

En este estudio la localización extrahepática simultánea a la hepática se presentó en un 40 % de los pacientes y los órganos más frecuentemente afectados fueron pulmón



en un 24 %, peritoneo en un 8 % y multiorgánica (3 o más localizaciones) en un 5,3 % de los pacientes.

Los pacientes a los que se les trató quirúrgicamente la enfermedad extrahepática fueron los que presentaban afectación pulmonar, las demás localizaciones se consideraron irresecables. De tal manera, que con las dos cirugías hepática y pulmonar, siempre de forma secuencial, se podía conseguir una resección completa de la enfermedad metastásica.

Si se compara, en el total de la serie, la supervivencia de los pacientes con enfermedad hepática más extrahepática con los de afectación exclusivamente hepática, se ha encontrado en este estudio, que los pacientes con metástasis hepáticas y pulmonares sobreviven alrededor de 21 meses y los pacientes con metástasis hepáticas 14,2 meses (*Figura 25*). Esta diferencia a favor del primer grupo no presentó significación estadística, probablemente debido al pequeño tamaño muestral de los casos con afectación pulmonar.

Revisando la literatura, la mayor parte de los autores coinciden que la supervivencia a los 5 años en pacientes con metástasis hepáticas y EHD resecados, es inferior a la obtenida en pacientes sin EHD, pero puede alcanzar una mediana de supervivencia de hasta 24-32 meses<sup>256,257,258</sup>.

Como conclusión, en caso de metástasis sincrónicas hepáticas y pulmonares, las *NCCN clinical guidelines in oncology* recomienda la resección de ambas metástasis, siempre y cuando las pulmonares sean escasas y resecables, que no haya evidencia de afectación ganglionar mediastínica y que se pueda conseguir una resección R0 tanto hepática como pulmonar<sup>256</sup>.

En cuanto a los pacientes con afectación simultánea hepática y peritoneal, en este estudio, se estimaron como metástasis irresecables. En los trabajos publicados no hay recomendaciones en cuanto a la actitud terapéutica a seguir en este tipo de pacientes; se aconseja administrar QT inicialmente y comprobar la respuesta y la estabilización o progresión de la enfermedad. Las guías clínicas de oncología, recomiendan no realizar tratamiento quirúrgico si estamos ante la presencia de gran volumen tumoral peritoneal o si la enfermedad hepática es definitivamente irresecable<sup>259</sup>.

Un 82,1 % de los pacientes del estudio presentaban **metástasis hepáticas definitivamente irresecables** al diagnóstico y un 17,8 % eran inicialmente irresecables pero tras el tratamiento con QT pudieron ser resecadas. Es importante analizar ambos escenarios, dado que se presentan con mucha frecuencia hoy en día en los pacientes con estadio IV.

La decisión de resecabilidad hepática fue a criterio del Comité Multidisciplinar del hospital de referencia, basados en los consensos realizados por expertos y publicados recientemente<sup>156,161,163</sup>.

Uno de los aspectos de mayor peso en cuanto a la resecabilidad, es evidentemente, la cuantía de la afectación hepática. En este estudio un 40 % de los pacientes considerados irresecables presentaban afectación de más del 50 al 75 % de parénquima hepático y en un 56 % las LOEs eran múltiples y ocupaban ambos lóbulos hepáticos. Los estudios publicados recomiendan no realizar cirugía hepática si existe una afectación de más del 70 % del parénquima, dado que no se podría dejar un remanente hepático adecuado<sup>260,161</sup>.

Por otro lado, un 42,5 % de los pacientes de este grupo presentan afectación metastásica en otras localizaciones además de la hepática, factor que habría influido consis-

tentemente en la decisión de no resear; ya que varias recientes publicaciones entre las que destaca el trabajo de *Miyamoto et al*<sup>261</sup> en el año 2015, describen un peor pronóstico y supervivencia en los pacientes con afectación multimetastásica con respecto a la afectación de un solo órgano<sup>257,258</sup>.

Otro dato a favor del criterio de irresecabilidad que se ha encontrado en estos pacientes, es la edad. Está descrito que las resecciones hepáticas conllevan peor pronóstico en pacientes añosos, dado que el número de enfermedades asociadas aumenta. El 58 % del grupo de irresecables tenían una edad mayor de 70 años y dentro de ellos un 20 % sobrepasaban los 80 años. Hay autores que han informado en sus publicaciones una morbi-mortalidad postquirúrgica más elevada si se realiza cirugía hepática en mayores de 70 años<sup>262,263</sup>.

Tras el estudio de Anatomía Patológica del tumor primario se vio que un 73 % corresponden a tumores T3 de la clasificación TNM, los T4 constituían un 22,5 % y sólo 1 paciente fue catalogado como T1. Se ha encontrado en los pacientes del estudio una menor supervivencia sin diferenciación estadística a medida que se progresa en el parámetro T (extensión local del tumor). De tal manera, que el único caso T1 presentó una supervivencia de 15,5 meses frente a los T3 con 10,3 meses y los T4 con tan sólo 2,5 meses (Tabla 42).

Existen casos similares en la literatura, así hay autores que han encontrado en sus trabajos que el aumento del diámetro horizontal del tumor, que se correlacionaba con el parámetro T (TNM), se asociaba a un porcentaje mayor de presentar metástasis y a unas tasas de supervivencias globales menores, sin encontrar asociación con la supervivencia libre de enfermedad; y además, el parámetro T fue factor pronóstico independiente de

mortalidad en pacientes con carcinoma de colon pero no de recto <sup>264,265</sup>. Finalmente, cabe destacar la reciente publicación de *Saha S et al* <sup>266</sup> que informa que el tamaño del tumor se correlaciona positivamente con el pronóstico, pero inversamente con la supervivencia. En este estudio, la asociación entre la supervivencia y el parámetro T del tumor primario, coinciden con las distintas publicaciones.

En cuanto a la afectación ganglionar, los más frecuentes fueron los N2 con un 65,3 %. Curiosamente se ha encontrado un 17,4 % de pacientes con tumores N0. Revisando lo publicado en la literatura respecto a esto, hay autores que ya describen en sus estudios porcentajes de N0 entorno al 18 % en pacientes con metástasis hepáticas irresecables; y además, estos presentan mayor supervivencia que los casos de N1 o N2 <sup>267,268, 269</sup>.

Por otro lado, al analizar en nuestro estudio ¿cuántos ganglios se obtuvieron en el análisis histológico para clasificarlos como N0?, se aprecia que en un 55 % de ellos se obtuvo menos de 10 ganglios, por lo que podría tratarse de una “falsa estadificación”. La *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* <sup>270</sup> y la *International Union Against Cancer (UICC)* <sup>271</sup> recomiendan como mínimo la obtención de 12 ganglios. Esto ha sido aceptado por la mayoría de las sociedades médicas para poder estadificar correctamente al paciente y predecir un pronóstico; aunque en la última edición de la TNM<sup>16</sup> hace mención a la obtención de 7 a 14 ganglios.

Parece haber consenso que el punto de corte en el número de ganglios linfáticos obtenidos en el cáncer de colon es de 12, los autores que han estudiado de forma específica este problema han encontrado resultados muy dispares. Nosotros opinamos y recomendamos obtener la mayor cantidad de ganglios posibles y así evitar los perjuicios responsable de la “infraestadificación” del paciente.

En este estudio, al contrario de algunas publicaciones, no se ha encontrado relación entre la supervivencia y la afectación ganglionar<sup>267,268,269</sup>; curiosamente los pacientes con afectación N2 son los que más estimación de la supervivencia han presentado 15,5 meses y los N0 12,5 meses, datos que no presentan significación estadística.

Es conocido el hecho que la afectación ganglionar en el CCR y principalmente la tasa de ganglios linfáticos, “lymphatic nodes ratio LNR”, tiene un factor pronóstico tanto en la supervivencia como en el tiempo libre de enfermedad<sup>272,273</sup>; pero esta afirmación se cumple principalmente en los estadios II y III, siendo menos importante en el estadio IV.

Referente a la supervivencia global de los pacientes con metástasis hepáticas irresecables y que tras la cirugía del tumor primario sólo han recibido tratamiento QT, las distintas publicaciones informan de una supervivencia menor a los dos años, a pesar de tener buena respuesta a la QT<sup>120,121,122</sup>. En este estudio la mediana de supervivencia encontrada fue de doce meses y a los cinco años las tasas de supervivencia fueron sólo un 5 %.

Un dato importante es que en estos pacientes irresecables, las tasas de supervivencia han aumentado con el paso del tiempo; de tal manera, que los pacientes diagnosticados durante los años del 2008 al 2012 presentan mayor supervivencia que los diagnosticados en los años del 2001 al 2004; 12,3 meses frente a 4,8 meses respectivamente, con una diferencia estadísticamente significativa. Esto es debido fundamentalmente al empleo de los fármacos QT modernos y a los agentes biológicos utilizados con frecuencia en los últimos años.

Revisando publicaciones, cabe destacar, el trabajo de *Loupakis F et al*<sup>274</sup> que encontró, con el empleo de Folfiri + Bevacizumab, un aumento tanto en la supervivencia

global como en el tiempo de progresión de la enfermedad; *Lakomy R et al*<sup>275</sup> describe la eficacia del uso de Panitumumab sobretodo en 2º línea de tratamiento, con una respuesta del 60 % y una toxicidad del 84 %, siendo la mayor parte de ellos de carácter leve (G1 y G2).

Analizando los efectos secundarios en global en las tres líneas de QT, se ha encontrado, que un 90 % de los pacientes presentaron efectos secundarios pero la mayoría fueron leves G1 y G2, y sólo en el 23 % de ellos se tuvo que retirar el fármaco por efectos graves.

Si tenemos en cuenta los últimos años, donde se ha visto que existen unas mayores tasas de supervivencia, la respuesta a la QT de primera línea fue del 28 % y de la 2º línea de tan sólo un 10 %. Estas cifras son menos favorecedoras que lo encontrado en la literatura, donde se describen respuestas de hasta un 55 % en la QT de primera línea y respuesta global de un 28 %<sup>276</sup>. Este hecho, probablemente es debido, a que en este grupo están incluidos pacientes con mucha carga tumoral metastásica y por tanto con mal pronóstico.

Los pacientes con metástasis definitivamente irresecables tuvieron una mediana de progresión de las metástasis hepáticas de seis meses. Se ha demostrado en este estudio, con significación estadística, que el tiempo libre de progresión o de estabilidad de la enfermedad es mayor en los últimos años (2008-2012) que en los primeros (2001-2004) con una diferencia entre ambos de 4,5 meses.

Si se compara estos datos con las últimas publicaciones, se ha encontrado un tiempo de progresión de las metástasis de nueve a once meses<sup>277,278</sup>. Que como se aprecia, son cifras más prometedoras que lo reflejado en este estudio.

Todos estos resultados indican que el papel de los nuevos quimioterápicos en alargar el periodo de estabilidad de la enfermedad es primordial en este grupo de pacientes, donde no es posible realizar la resección de las metástasis hepáticas.

Otro grupo son los pacientes con metástasis inicialmente irresecables pero con **posibilidad de resecarse** tras un tratamiento con QT, llamado “*QT de conversión*”. En este estudio se han considerado los pacientes que si se convirtieron en resecables que fueron un 17,8 % del total. Otros autores describe unas tasas de conversión del 15 al 20 %<sup>121,159</sup>; los estudios más recientes reportan tasas de conversión más favorables, como es el caso de *Beppu et al*<sup>170</sup> que informa de unas tasas del 40 % y *Loupakis F et al*<sup>75</sup> que describe tasas de conversión mayores del 50 %.

Los pacientes presentaban una afectación de menos del 50 % del parénquima hepático, la decisión de incluirlos en este grupo fue por el Comité Multidisciplinar. Teniendo en cuenta factores dependientes del paciente, como la edad, la comorbilidad asociada y factores dependientes de la enfermedad metastásica, como el tamaño de las metástasis, la posibilidad de dejar un remanente hepático adecuado tras la cirugía y la existencia de otras metástasis en otros órganos que pudieran también ser resecables.

En cuanto a los datos de supervivencia que se han encontrado, se observa que los pacientes presentan una supervivencia global de aproximadamente 68 meses (5,7 años) y a los cinco años el porcentaje de supervivencia es del 45 %. Estos datos son satisfactorios teniendo en cuenta que se consideraron inicialmente irresecables.

Revisando las últimas publicaciones se describen supervivencias globales de 48 a 58 meses y supervivencia libre de enfermedad de 10 a 15 meses<sup>168,279,280</sup>. La mayor parte de los autores concluyen que mientras la supervivencia global en convertidos a rese-

cables es muy similar a los pacientes con metástasis resecables de inicio, la supervivencia libre de enfermedad es más corta que en caso de metástasis resecables<sup>281</sup>

*Maeda Y et al*<sup>282</sup> en el año 2015 describe tasas de supervivencia a los 5 años del 76 %, no inferiores a pacientes que son resecados inicialmente; y destaca la importancia de asociar los agentes dirigidos anti-EGFR (Cetuximab o Panitumumab) y el anti- VEGF (Bevacizumab) a QT como Folfox (5 FU + oxaliplatino) o Folfiri (5 FU + irinotecan), para lograr unas mayores tasas de resección R0 en pacientes inicialmente irresecables<sup>166,283</sup>. En este estudio el uso de este tipo de QT también probablemente contribuyó a la tasas de conversión, Folfox (44,4 %), Folfiri (7,4 %), Bevacizumab (33,3 %), Cetuximab (14,8 %) y Panitumumab (3,7 %).

Otro aspecto importante a discutir en este grupo de pacientes, es la tasa de respuesta completa, en este estudio fueron 6 pacientes un 22,2 %, los que tras el tratamiento con QT de conversión desaparecieron radiológicamente las lesiones metastásicas. Hay autores que han encontrado tasas de remisión completa de un 9 al 55 %<sup>172,173</sup>. Otros autores como *Jarnagin et al*<sup>284</sup> informa que estos pacientes tienen un mayor riesgo de recurrencia si a pesar de esta condición no son resecados quirúrgicamente.

Los pacientes de este estudio que alcanzaron la remisión completa si fueron tratados quirúrgicamente; el hecho es que hay autores que por el contrario no han encontrado diferencias en las supervivencias entre estos pacientes y los que no alcanzaron la remisión completa.

El tiempo de progresión de las metástasis en los pacientes convertidos a resecables fue de 17 meses y los que alcanzaron la remisión completa tras QT neoadyuvante y adyuvante junto con cirugía de rescate, tuvieron un tiempo de supervivencia libre de enfermedad de al menos 3,7 años. *Kawamura et al*<sup>279</sup> en su publicación informa sobre



una recurrencia de las metástasis hepáticas de un año y una supervivencia libre de enfermedad de 15 meses, pero si los pacientes se someten a nuevas intervenciones quirúrgicas pueden alcanzar mayores supervivencias con tasas similares a los pacientes con metástasis resecables<sup>285</sup>.

Es evidente tras el análisis de nuestro estudio y la revisión de la literatura, la eficacia y la seguridad de la QT de conversión, sobre todo en los últimos años, ya que junto a la cirugía de rescate tienen como objetivo alcanzar niveles de supervivencia similares a los pacientes inicialmente resecables<sup>279,286</sup>.

## **6.- Factores predictivos de mortalidad en pacientes irresecables**

Es importante conocer que factores pueden influir negativamente en la supervivencia de los pacientes del estudio, de tal manera, que se pueda predecir con antelación y poner tratamiento adecuado. Este es un tema que ha sido ampliamente estudiado y analizado en la literatura y existen publicaciones al respecto.

De todos los factores incluidos en este estudio, los que no han conseguido tener peso ni influir en la supervivencia ni aumentar el riesgo de mortalidad son: la localización del tumor primario, el tipo histológico del tumor, el grado de diferenciación, la estadificación TNM, la localización de las metástasis hepáticas, el tiempo de progresión de las metástasis y el tratamiento con agentes biológicos.

Hay autores que describen como factores que si influyen en la supervivencia, el grado de diferenciación del tumor, la localización de las metástasis hepáticas y la presencia de metástasis extrahepáticas<sup>102,110,118</sup>.

En este estudio hay factores que han alcanzado significación estadística tras el análisis multivariado. Así se ha encontrado que los pacientes mayores de 70 años pre-

sentan 2,5 veces más riesgo de mortalidad (IC 95%: 1,14-5,39) que los de menor edad. Revisando los últimos estudios, se observa, que hay autores que informan que los pacientes mayores de 60 años tienen más riesgo de mortalidad<sup>119</sup>, otros afirman lo mismo pero en mayores de 70 años<sup>115</sup>. Además, otros factores como la edad y la comorbilidad asociada a los pacientes, también pueden aumentar el riesgo de mortalidad<sup>95,107</sup>.

Los valores plasmáticos del CEA preoperatorio si tuvieron influencia en la supervivencia; en el análisis multivariado el valor del CEA plasmático > 5 ng/dl fue factor predictor de mortalidad con un riesgo 3,8 veces mayor que los valores normales del CEA. Este resultado es compartido por otros autores en sus trabajos, donde también los valores del CEA han influido en la supervivencia en pacientes con metástasis irresecables<sup>119,287</sup>. Por el contrario *Kim SK et al*<sup>233</sup> publica en su estudio que los valores de este marcador tumoral no fueron predictivos de mortalidad.

Todos los pacientes de este estudio fueron operados con intención curativa del tumor primario colorrectal. Otro factor que para muchos es decisivo en la supervivencia es la resección del tumor primario, siendo factor independiente que favorece la supervivencia<sup>140 106</sup>.

Una publicación reciente *Hong Xu et al*<sup>288</sup> describe que cualquier factor estudiado de los pacientes mejora la supervivencia si se asocia a resección del tumor primario (factor independiente en el análisis multivariado), y además, también influye el año en que se ha realizado la cirugía, encontrando con significación estadística menor mortalidad en los pacientes operados durante los años del 2007 al 2010. Sin embargo, hay autores que tras sus investigaciones no encontraron que la resección del tumor primario en pacientes inicialmente irresecables fuera determinante en la supervivencia<sup>289</sup>

En este estudio, en el análisis multivariado el año de realización de la cirugía fue factor independiente relacionado con la supervivencia. De tal manera, que los pacientes operados anteriormente al año 2004 presentaron 3,6 veces más riesgo de mortalidad que los operados en años posteriores (IC 95%: 1,70-7,836).

En cuanto a los síntomas que pueden empeorar el pronóstico de los pacientes, se ha encontrado que la obstrucción intestinal y los abscesos anales producidos por complicaciones de los tumores de recto, fueron factores independientes predictivos de mortalidad, con un riesgo de 4,7 y 18,4 veces respectivamente.

Hay autores que hablan de este aspecto y afirman que si se realiza cirugía del tumor colorrectal cuando el paciente presenta síntomas graves se aumenta el riesgo de mortalidad <sup>290</sup> ; sin embargo, en otras publicaciones se describe todo lo contrario y la sintomatología del tumor primario no es factor predictor de mortalidad <sup>291</sup> .

En este estudio la presencia de metástasis definitivamente irresecables es factor predictivo independiente de mortalidad, con 6,3 veces más riesgo (IC 95%: 2,795-14,464). La afectación metastásica hepática (carga tumoral) se ha considerado factor importante y determinante en la supervivencia <sup>99</sup> .

Ejemplos de estudios publicados que coinciden con este aspecto, lo tenemos en *Konyalian et al* <sup>112</sup> y *Mik et al* <sup>113</sup> que describen un riesgo de mortalidad mayor a cinco en pacientes con metástasis bilobares o con afectación de más del 50 % del parénquima hepático.

Otros estudios en la misma línea encuentran como factor independiente predictivo de supervivencia la resección de las metástasis hepáticas; por tanto, la afectación extensa del parénquima y la posibilidad de irresecabilidad fueron factores negativos, al igual

que el tamaño y el número de las metástasis<sup>261,292</sup>. Sin embargo, en este estudio ni el número ni la localización de las metastásis fueron factores influyentes en la supervivencia.

Se concluye tras analizar todos los factores y aspectos tanto del paciente como de la enfermedad tumoral, e incluso revisando lo que otros autores han podido resaltar en sus investigaciones, que el pronóstico y la supervivencia a mejorado considerablemente a lo largo de los años; debido a las mejoras logradas en todos los aspectos, en los métodos diagnósticos, en las técnicas quirúrgicas y sobre todo en el tratamiento quimioterápico.

Debido a la falta de consensos y protocolos unificados, es necesario cumplir dos objetivos, por un lado la creación de Comités Multidisciplinar que puedan estudiar al paciente de forma individual y por otro la necesidad de continuar con nuevos trabajos de investigación.

## **7.- Limitaciones del estudio.**

- 1- Este trabajo se ha realizado sobre una base de datos retrospectiva, perteneciente a un único hospital de referencia, de tal manera, que se basa en la experiencia y en los resultados de una sola institución hospitalaria y de un solo grupo de facultativos especialistas.
- 2- La muestra poblacional de ese trabajo se limita a pacientes operados de su tumor primario colorrectal, extraídos de la base de datos del Sº de Cirugía del hospital. Los resultados de morbilidad y supervivencia no se han podido comparar con pacientes que no se operaron inicialmente y recibieron tratamiento quimioterápico.
- 3- Los datos obtenidos del conjunto de pacientes, no nos permitió obtener el porcentaje de casos que presentaban metástasis potencialmente resecables, pero que finalmente no pudieron resecarse por no haber tenido respuesta a la QT de conversión. Los pacientes que si se analizaron en este grupo fueron los que alcanzaron la conversión a resecables.

## ***VI. CONCLUSIONES***

---



1. La supervivencia global de los pacientes con metástasis irresecables pero con resección de su tumor primario, fue de 14,2 meses. La mediana de supervivencia es mayor en los últimos años del estudio, del 2008 al 2012, respecto a los primeros, del 2001 al 2004; con una diferencia entre ambos estadísticamente significativa de 12,6 meses.
2. La utilización de la QT adyuvante de última generación en pacientes con metástasis irresecables ha permitido aumentar, no solo la supervivencia global, sino también el periodo de estabilidad de la enfermedad metastásica.
3. La resección del tumor primario, evitando las complicaciones derivadas de su progresión, junto al tratamiento quimioterápico de conversión, han facilitado la cirugía de metástasis inicialmente no resecables en un 17,4 % de los pacientes.
4. Los pacientes con metástasis convertidas a resecables presentaron una supervivencia global de hasta 5,7 años, con un tiempo medio de progresión de las metástasis de diecisiete meses.
5. En los casos que se consiguió la remisión completa tras el tratamiento con QT y la cirugía de rescate, al menos a los cuatro años la supervivencia libre de enfermedad fue del 100%.
6. En el análisis multivariado se obtuvo seis factores predictivos que influyeron negativamente en la supervivencia de los pacientes del estudio: sexo masculino, la



edad mayor de setenta años, los valores preoperatorios del CEA mayores de 10 ng/dl, diagnóstico de la enfermedad durante los años del 2001 al 2004, las metástasis hepáticas definitivamente irresecables al diagnóstico y debutar con síntomas graves por complicación del tumor primario.

## ***VII. BIBLIOGRAFÍA***

---



- 1.-Las cifras del Cáncer en España 2014. Sociedad Española de Oncología Médica. SEOM. [www.seom.org](http://www.seom.org).
- 2.- Globocan 2012. Estimated Cancer Incidence, mortalidad and prevalence worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer. World Health Organizatin (OMS).
- 3.- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C y cols. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer.
- 4.- Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Alemán A. Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), 2014.
- 5.- Rossi S, Baili P, Capocaccia R, Caldora M, Carrani E., Minicozzi P y cols. EURO CARE-5 Working Group, European Journal of Cancer 2015;51:2104-2119.
- 6.- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D: Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011;61(2):69-90.
- 7.- Payá A, Alenda C, Jover R, Aranda I. Carcinoma colorrectal con alteración de la vía reparadora. Claves para su identificación y relevancia clínica. Rev Esp Patol 2006; 39(4):201-208.
- 8.- Hugén N and cols. The molecular background of mucinous carcinoma beyond MUC2. J Path: Clin Res. 2014;1:3–17.
- 9.- Hugén N et al. Colorectal signet-ring cell carcinoma: benefit from adjuvant chemotherapy but a poor prognostic factor. Int J Cancer 2015;136(2):333–9.
- 10.- Yu SK et al. Magnetic resonance imaging defined mucinous rectal carcinoma is an independent imaging biomarker for poor prognosis and poor response to preoperative chemoradiotherapy. Eur J Cancer 2014;50(5):920-7.

- 11.- Hyngstrom JR et al. Clinicopathology and outcomes for mucinous and signet ring colorectal adenocarcinoma: analysis from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol* 2012;19(9):2814–21.
- 12.- Hugen N et al. Modern treatment of rectal cancer closes the gap between common adenocarcinoma and mucinous carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2015;22(8):2669-76.
- 13.- Nagtegaal I D, Hugen N, and cols. The Increasing Relevance of Tumour Histology in Determining Oncological Outcomes in Colorectal Cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2015;11:259–266.
- 14.- Cerdán J, Hernández J, Torres-Melero J, Cantero R, Sanz J. y Balibrea, JL.: Carcinoma adenoescamoso de colon. *Colo-Proctology* 1994;10:76-79.
- 15.- Cerdán J, Díez M, Mugüerza JM, Molina LM , Moreno G, Martínez S. y cols. Leiomiomas de colon: controversias y manejo terapéutico. *Cir Esp* 1993;53:313-315.
- 16.- Stephen B. Edge, MD. and Carolyn C. Compton, MD, PhD. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Ann Surg Oncology* 2010;17:1471–1474.
- 17.- Merkel S, Weber K, Croner RS, Golcher H, Göhl J, Agaimy A and cols. Distant metastases in colorectal carcinoma: A proposal for a new M1 subclassification. *Eur J Surg Oncol* 2016;42(9):1337-42.
- 18.- Puppa G, Poston G, Jess P, Nash G.F, Coenegrachts K, Stang A. Staging colorectal cancer with the TNM 7<sup>th</sup> The presumption of innocence when applying the M category. *World J Gastroenterol* 2013;19(8):1152-1157.
- 19.- Gao P, Song Y, Wang Z, Xu Y, Tong L, Sun J and cols. Is the prediction of prognosis not improved by the seventh edition of the TNM classification for colorectal cancer? Analysis of the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database. *BMC Cancer* 2013;13:123.
- 20.- Kenneche H, Yu J, Gill S, Cheung W. Y, Blanke C.D, Espeers C, Woods R. Effect of M1a and M1b Category in Metastatic Colorectal Cancer. *The Oncologist* 2014;19:720–726.

- 21.- Schneider N, Langner C and cols. Prognostic stratification of colorectal cancer patients: current perspectives. *Cancer Management and Research* 2014;6:291–300.
- 22.- Yang Y, Huang X, Sun J, Gao P, Song Y, Chen X and cols. Prognostic value of perineural invasion in colorectal cancer: a meta-analysis. *Gastrointest Surg.* 2015;19(6):1113-22.
- 23.- Vidaurreta M, Sanz-Casla M<sup>ª</sup>T, Maestro M<sup>ª</sup>L, Jiménez F, Fernández C. y Cerdán J.: La inestabilidad de microsatélites predice un mejor pronóstico en los pacientes intervenidos de carcinoma colorrectal. *Med Clin (Barc)* 2005;124:121-5.
- 24.- Perkins GL, Slater ED, Sanders GK, Prichard JG. Serum tumor markers. *Am Fam Physician* 2003;68:1075–82.
- 25.- Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5313–27.
- 26.- Klapdor R, Aronsson AC, Duffy MJ, Hansson LO, Khalifa R, Lamerz R, et al. Tumor markers in gastrointestinal cancers: EGTM recommendations. *Anticancer Res* 1999;19:2811–5.
- 27.- Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, Hansson L, Klapdor R, Lamerz R, et al. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer* 2003;39:718–27.
- 28.- Pokorny RM, Huntle LE, Galandiuk S. What's new with tumor markers for colorectal cancer. *Dig Surg* 2000;17:209-15.
- 29.- Chapman ME, Buckley D, Henson DB, Armitage NC. Preoperative carcinoembryogenic antigen is related to tumour stage and long term survival in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998;78:1346-9.
- 30.- Levy M, Visokai V, Lipska L, Topolcan O. Tumor markers in staging and prognosis of colorectal carcinoma. *Neoplasma* 2008;55:138–42.

- 31.- Polat E, Duman U, Duman M, Atici E, Reyhan T, Dalgic E.B y cols. Diagnostic value of preoperative serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 in colorectal cancer. *Current Oncology* 2014;21(1):1-7.
- 32.- Reiter W, Stieber P, Reuter C, Nagel D, Lau-Werner U, Lamerz R. Multivariate analysis of the prognostic value of cea and ca 19-9 serum levels in colorectal cancer. *Anti-cancer Res* 2000;20:5195-8.
- 33.- Morita S, Nomura T, Fukushima Y, Morimoto T, Hiraoka N, Shibata N. Does serum ca 19-9 play a practical role in the management of patients with colorectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2004;47:227-32.
- 34.- Lopez NE y Peterson CY. Advances in Biomarkers: Going Beyond the Carcinoembryonic Antigen. *Clin Colon Rectal Surg* 2016;29:196-204.
- 35.- Izzotti A, Carozzo S, Pulliero A, Zhabayeva D, Ravetti JL y Bersimbaev R. Review Article. Extracellular MicroRNA in liquid biopsy: applicability in cancer diagnosis and prevention. *Am J Cancer Res* 2016;6:1461-93.
- 36.- Hofman P y Popper HH. Pathologists and liquid biopsies: to be or not to be? *Virchows Arch.* 2016;469(6):601-609.
- 37.- Mulder SA, Kranse R, Damhuis RA, de Wilt JH, Ouwendijk RJ, Kuipers and cols. Prevalence and prognosis of synchronous colorectal cancer: a Dutch population-based study. *Cancer Epidemiol* 2011;35(5):442-7.
- 38.- Cerdán J, Díez M, Sanz M, Moreno G., Martínez S, Balsa T y cols. Tumores sincrónico colon y recto. *Cirugía Ibero-Americana* 1992;1:25-29.
- 39.- Soetikno RM, Kaltenbach T, Rouse RV, Park W, Maheshwari A, Sato T, and cols. Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. *JAMA* 2008;299(9):1027-35.
- 40.- Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K, Kralj-Hans I, von Wagner C, Edwards R, and cols. Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients

with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2013;381(9873):1194-202.

41.- Pullens HJ, van Leeuwen MS, Laheij RJ, Vleggaar FP, Siersema PD. CT-colonography after incomplete colonoscopy: what is the diagnostic yield?. *Dis Colon Rectum* 2013;56(5):593-9.

42.- Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection--systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2011;259(2):393-405.

43.- Ladas SD, Triantafyllou K, Spada C, Riccioni ME, Rey JF, Delvaux M, and cols. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE): recommendations (2009) on clinical use of video capsule endoscopy to investigate small-bowel, esophageal and colonic diseases. *Endoscopy* 2010;42(3):220-7.

44.- Halligan S, Wooldrage K, Dadswell E, Kralj-Hans I, von Wagner C, and cols. Computed tomographic colonography versus barium enema for diagnosis of colorectal cancer or large polyps in symptomatic patients (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2013;381(9873):1185-93.

45.- McAndrew MR, Saba AK. Efficacy of routine preoperative computed tomography scans in colon cancer. *Am Surg* 1999;65(3):205-8.

46.- Jacquet P, Jelinek JS, Steves MA, Sugarbaker PH. Evaluation of computed tomography in patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 1993;72(5):1631-6.

47.- Sahani DV, Bajwa MA, Andrabi Y, Bajpai S, Cusack JC. Current status of imaging and emerging techniques to evaluate liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg.* 2014;259(5):861-72.

48.- Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* 2010;257(3):674-84.



49.- Fraum TJ, Owen JW y Fowler KJ. Beyond Histologic Staging: Emerging Imaging Strategies in Colorectal Cancer with Special Focus on Magnetic Resonance Imaging. Clin Colon Rectal Surg 2016;29:205-15.

50.- Van Vledder MG, Torbenson MS, Pawlik TM, et al. The effect of steatosis on echogenicity of colorectal liver metastases on intraoperative ultrasonography. Arch Surg. 2010;145:661-7.

51.- Milsom JW, Jerby BL, Kessler H, Hale JC, Herts BR, O'Malley CM. Prospective, blinded comparison of laparoscopic ultrasonography vs. contrast-enhanced computerized tomography for liver assessment in patients undergoing colorectal carcinoma surgery. Dis Colon Rectum 2000;43(1):44-49.

52.- Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF, Ogunbiyi OA, Dehdashti F, Siegel BA. Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. Dis Colon Rectum 2000;43(6):759-767.

53.- Liu FY, Chen JS, Changchien CR, Yeh CY, Liu SH, Ho KC, and cols. Utility of 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in managing patients of colorectal cancer with unexplained carcinoembryonic antigen elevation at different levels. Dis Colon Rectum 2005;48(10):1900-12.

54.- Maldonado A, Sancho F, Cerdán J, Lozano A, Mohedano N, Jiménez J y cols. FDG-PET in the detection of recurrence in colorectal cancer based on rising CEA level. Experience in 72 patients. Clin Positron Imaging 2000;3:170.

55.- Choi M, Kollepara SL, Heilbrun LK, Smith D, escudos AF, Philip PA. PET scans as a predictive marker of survival in advanced colorectal cancer. Clin Cáncer Colorrectal 2015;14(1):35-40.

56.- Ayuso Colella JR, Pagés Llinás M, Ayuso Colella C. Estadificación del cáncer de recto. Radiología. 2010;52(1):18-29

57.- Knaebel HP, Koch M, Feise T, Benner A, Kienle P. Diagnostics of rectal cancer: Endorectal ultrasound. Recent Results Cancer Res. 2005;165:46-57.

- 58.- Maier A, Fuchsjager M. Preoperative staging of rectal cancer. *Eur J Radiol.* 2003;47:89–97.
- 59.- Beets-Tan RG, Beets GL. Rectal cancer: Review with emphasis on MR imaging. *Radiology.* 2004;232:335–46.
- 60.- Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D and cols. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2014;25(S3):1–9.
- 61.- Sievers CK, Kratz JD, Zurbriggen LD, LoConte NK, Lubner SJ, Uboha N y cols. The Multidisciplinary Management of Colorectal Cancer: Present and Future Paradigms. *Clin Colon Rectal Surg* 2016;29:232-38.
- 62.- Cerdán, FJ.: Rescate quirúrgico de las recidivas y metástasis en el cáncer colorrectal. En Díaz-Rubio, R.: "Libro del año en Oncología, 1993". Ed Saned Madrid 1993. Pags. 199-217.
- 63.- Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer: a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012;23:2479–2516.
- 64.- Aranda E, Aparicio J, Alonso V, Garcia-Albeniz X, Garcia-Alfonso P, Salazar R and cols. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer 2015. *Clin Transl Oncol* (2015) 17:972–981.
- 65.- Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, Tanaka S, Ito Y, Ajioka Y and cols. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR). Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2015;20:207–239.
- 66.- Van de Velde C, Boelens P G, Borrás J M, Coebergh J-W, Cervantes A, Blomqvist L, and cols. EURECCA colorectal: Multidisciplinary management: European consensus conference colon & rectum. *European Journal of Cancer* 2014;50:1.e1–1.e34.

- 67.- Benson A B, Venook A P, Bekaii-Saab T, Chan E, Chen Y, Cooper H S and cols. NCCN Guidelines® Insights. Rectal Cancer, Version 2.2015. J Natl Compr Canc Netw 2015;13:719–728.
- 68.- Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14:1208–1215.
- 69.- Primrose J, Falk S, Finch-Jones M et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. Lancet Oncol 2014;15:601–611.
- 70.- Khattak MA, Martin H, Davidson A, Phillips M. Role of first-line anti-epidermal growth factor receptor therapy compared with anti-vascular endothelial growth factor therapy in advanced colorectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. Clin Colorectal Cancer. 2015;14:81–90.
- 71.- Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, AlBatran SE, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15:1065–75.
- 72.- Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon JL, Hecht JR, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2014;32:2240-7.
- 73.- Lenz H, Niedzwiecki D, Innocenti F, Blanke C, Mahony MR, O’Neil BH, et al. CALGB/SWOG 80405: phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (PTS) with expanded RAS analyses untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (mCRC). Ann Oncol.2014;25(suppl 4):438-13.

- 74.- Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2008;26:2013–9.
- 75.- Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2014;371:1609–18.
- 76.- Ye LC, Liu TS, Ren L, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol*. 2013;31:1931–8.
- 77.- Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T et al. European Colorectal Metastase Treatment Group; Sixth International Colorectal Liver Metastases Workshop. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol* 2009;20:985–992.
- 78.- Adam R, De Gramont A, Figueras J et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist* 2012; 17: 1225–1239.
- 79.- Tounigand C, Cervantes A, Figer A et al. OPTIMOX-1: a randomised study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 394–400.
- 80.- Koopman M, Simkens L, May AM et al. Final results and subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study: maintenance treatment with capecitabine + bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy + bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2014;32:5s.
- 81.- Arnold D, Graeven U, Lerchenmuller CA et al. Maintenance strategy with fluoropyrimidines (FP) plus bevacizumab (Bev), Bev alone, or no treatment, following a standard combination of FP, oxaliplatin (Ox), and Bev as first-line treatment for patients with

metastatic colorectal cancer (mCRC): a phase III noninferiority trial (AIO KRK 0207). J Clin Oncol 2014; 32:5s (suppl; abstr 3503).

82.- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Hainsworth JD et al (2005) Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2005;23:3502–3508.

83.- Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L et al .Phase II, randomized trial comparing Bevacizumab plus fluorouracil(FU)/leucovorin(LV)with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2003;21:60–65.

84.- Marechal R, Vos B, Polus M, et al. Short course chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in locally advanced rectal cancer: a randomized multicentric phase II study. Ann Oncol 2012;23:1525–1530.

85.- Nogue M, Salud A, Vicente P, et al. Addition of bevacizumab to XELOX induction therapy plus concomitant capecitabine-based chemoradiotherapy in magnetic resonance imaging-defined poor-prognosis locally advanced rectal cancer: the AVACROSS study. Oncologist 2011;16:614–620.

86.- Rajput A, Bullard Dunn K. Surgical management of rectal cancer. Semin Oncol 2007;34:241–249.

87.- Cercek A, Goodman KA, Hajj C, et al. Neoadjuvant chemotherapy first, followed by chemoradiation and then surgery, in the management of locally advanced rectal cancer. J Natl Compr Canc Netw 2014;12:513–519.

88.- Gollins S, Sebag-Montefiore D. Neoadjuvant Treatment Strategies for Locally Advanced Rectal Cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2016;28(2):146-51.

89.- Michael M, Chander S, McKendrick J, MacKay J R, Steel M, Hicks R. A Heriot, and cols. Phase II trial evaluating the feasibility of interdigitating folfox with chemoradiotherapy in locally advanced and metastatic rectal cancer. British Journal of Cancer 2014;111:1924–1931.

- 90.- Fernandez-Martos C, Pericay C, Aparicio J, Safont M, Salud A, Massuti B, and cols. Chemoradiation (CRT) followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant CRT and surgery for locally advanced rectalcancer: Results of the Spanish GCR-3 randomized phase II trial after a median follow-up of 5 years. *J Clin Oncol* 2010;28(5):859-65.
- 91.- Cook AD, Single R y McCahill LE. Surgical resection of primary tumors in patients who present with stage IV colorectal cancer: An analysis of Surveillance, Epidemiology and end Results data, 1988 to 2000. *Ann Surg Oncol*. 2005;12:637-45.
- 92.- Sarela AI, Gutherie JA, Seymour MT, Ride E, Guillou PJ, ORiordain DS. Non-operative management of the primary tumor in patients with incurable stage IV colorectal cancer. *BrJ Surg* 2001;88:1352–6.
- 93.- Longo WE, Virgo KS, Johnson FE, et al. Risk factors for morbidity and mortality after colectomy for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2000;43:83–91.
- 94.- Legendre H, Vanhuyse F, Caroli-Bosc FX, Pector JC. Survival and quality of life after palliative surgery for neoplastic gastrointestinal obstruction. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27:364–7.
- 95.- Tebbutt NC, Norman AR, Cunningham D, Hill ME, Tait D, Oates J, Livingston S, Andreyev J. Intestinal complications after chemotherapy for patients with un resected primar colorectal cancer and synchronous metastases. *Gut* 2003;52:568-573.
- 96.- Scoggins CR, Meszoely IM, Blanke CD, Beauchamp RD, Leach SD. Nonoperative management of primary colorectal cancer in patients with stage IV disease. *Ann Surg Oncol* 1999;6:651–7.
- 97.- Kim W, Kim Y. The Role of Surgery for Asymptomatic Primary Tumors in Unresectable Stage IV Colorectal Cancer. *Ann Coloproctol* 2013;29(2):44-54.
- 98.- Ruo L, Gougoutas C, Paty PB, Guillem JG, Cohen AM, Wong WD. Elective bowel resection for incurable stage IV colorectal cancer: prognostic variables for asymptomatic patients. *J Am Coll Surg* 2003;196:722-8.

- 99.- Galizia G, Lieto E, Orditura M, Castellano P, Imperatore V, Pinto M, et al. First-line chemotherapy vs bowel tumor resection plus chemotherapy for patients with unresectable synchronous colorectal hepatic metastases. *Arch Surg* 2008;143:352-8.
- 100.- Kaufman MS, Radhakrishnan N, Roy R, Gecelter G, Tsang J, Thomas A, et al. Influence of palliative surgical resection on overall survival in patients with advanced colorectal cancer: a retrospective single institutional study. *Colorectal Dis* 2008;10:498-502.
- 101.- Bajwa A, Blunt N, Vyas S, Suliman I, Bridgewater J, Hochhauser D, et al. Primary tumour resection and survival in the palliative management of metastatic colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:164-7.
- 102.- Karoui M, Roudot-Thoraval F, Mesli F, Mitry E, Aparicio T, Des Guetz G, et al. Primary colectomy in patients with stage IV colon cancer and unresectable distant metastases improves overall survival: results of a multicentric study. *Dis Colon Rectum* 2011;54:930-8.
- 103.- Venderbosch S, de Wilt JH, Teerenstra S, Loosveld OJ, van Bochove A, Sinnige HA, et al. Prognostic value of resection of primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer: retrospective analysis of two randomized studies and a review of the literature. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3252-60.
- 104.- Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:135-42.
- 105.- Tol J, Koopman M, Rodenburg CJ, Cats A, Creemers GJ, Schrama JG, et al. A randomised phase III study on capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab with or without cetuximab in first-line advanced colorectal cancer, the CAIRO2 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). An interim analysis of toxicity. *Ann Oncol* 2008;19:734-8.
- 106.- Ferrand F, Malka D, Bourredjem A, Allonier C, Bouche O, Louafi S, et al. Impact of primary tumour resection on survival of patients with colorectal cancer and synchronous

metastases treated by chemotherapy: results from the multicenter, randomised trial Fédération Francophone de Cancérologie Digestive 9601. *Eur J Cancer* 2013;49:90-7.

107.- Anwar S, Peter MB, Dent J, Scott NA. Palliative excisional surgery for primary colorectal cancer in patients with incurable metastatic disease. Is there a survival benefit? A systematic review. *Colorectal Dis* 2012;14:920-30.

108.- Scheer MG, Sloots CE, van der Wilt GJ, Ruers TJ. Management of patients with asymptomatic colorectal cancer and synchronous irresectable metastases. *Ann Oncol* 2008;19:1829-35.

109.- Stillwell AP, Buettner PG, Ho YH. Meta-analysis of survival of patients with stage IV colorectal cancer managed with surgical resection versus chemotherapy alone. *World J Surg* 2010;34:797-807.

110.- Stillwell AP, Ho YH, Veitch C. Systematic review of prognostic factors related to overall survival in patients with stage IV colorectal cancer and unresectable metastases. *World J Surg* 2011;35:684-692.

111.- Law WL, Chan WF, Lee YM, Chu KW. Non-curative surgery for colorectal cancer: critical appraisal of outcomes. *Int J Colorectal Dis* 2004;19:197-202.

112.- Konyalian VR, Rosing DK, Haukoos JS, Dixon MR, Sinow R, Bhaheetharan S, Stamos MJ, Kumar RR. The role of primary tumour resection in patients with stage IV colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2007;9:430-437.

113.- Mik M, Dziki L, Galbfach P, Trzcinski R, Sygut A, Dziki A. Resection of the primary tumour or other palliative procedures in incurable stage IV colorectal cancer patients? *Colorectal Dis* 2010;12:e61-e67.

114.- Rosen SA, Buell JF, Yoshida A, Kazsuba S, Hurst R, Michelassi F, Millis JM, Posner MC. Initial presentation with stage IV colorectal cancer: how aggressive should we be? *Arch Surg* 2000;135:530-534; discussion 534-535.



115.- Kleespies A, Füessl KE, Seeliger H, Eichhorn ME, Müller MH, Rentsch M, Thasler WE, Angele MK, Kreis ME, Jauch KW. Determinants of morbidity and survival after elective non-curative resection of stage IV colon and rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:1097-1109.

116.- Vibert E, Bretagnol F, Alves A, Pocard M, Valleur P, Panis Y. Multivariate analysis of predictive factors for early postoperative death after colorectal surgery in patients with colorectal cancer and synchronous unresectable liver metastases. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1776-1782.

117.- Costi R, Di Mauro D, Veronesi L, Ardizzoni A, Salcuni P, Roncoroni L, Sarli L, Violi V. Elective palliative resection of incurable stage IV colorectal cancer: who really benefits from it? *Surg Today* 2011;41:222-229.

118.- Yun HR, Lee WY, Lee WS, Cho YB, Yun SH, Chun HK. The prognostic factors of stage IV colorectal cancer and assessment of proper treatment according to the patient's status. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:1301-1310.

119.- Kuo LJ, Leu SY, Liu MC, Jian JJ, Hongjun Cheng S, Chen CM. How aggressive should we be in patients with stage IV colorectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2003;46:1646-1652.

120.- Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, Adam R, Zidani R, Kunstlinger F, et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999;10:663-9.

121.- Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004;240:644-57.

122.- Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, Goldberg RM, Mahoney MR, Dakhil SR, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol* 2005;23:9243-9.

- 123.- Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:3677-83.
- 124.- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
- 125.- Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3697-705.
- 126.- Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, Dong W, Sargent D, Hedrick E, et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol* 2008;26:5326-34.
- 127.- Van der Pool AE, de Wilt JH, Lalmahomed ZS, Eggermont AM, Ijzermans JN, Verhoef C. Optimizing the outcome of surgery in patients with rectal cancer and synchronous liver metastases. *Br J Surg* 2010;97:383-90.
- 128.- Chau I, Brown G, Cunningham D, Tait D, Wotherspoon A, Norman AR, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:668-74.
- 129.- Damjanov N, Weiss J, Haller DG. Resection of the primary colorectal cancer is not necessary in nonobstructed patients with metastatic disease. *Oncologist* 2009;14:963-9.
- 130.- Cirocchi R, Trastulli S, Abraha I, Vettoretto N, Boselli C, Montedori A, et al. Non-resection versus resection for an asymptomatic primary tumour in patients with unresectable stage IV colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD008997.

- 131.- Stelzner S, Hellmich G, Koch R, Ludwig K. Factors predicting survival in stage IV colorectal carcinoma patients after palliative treatment: a multivariate analysis. *J Surg Oncol* 2005;89:211-217.
- 132.- Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, MeryMignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, de Gramont A. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229-237.
- 133.- Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, and cols. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:23-30.
- 134.- Emmanouilides C, Sfakiotaki G, Androulakis N, Kalbakis K, Christophylakis C, Kalykaki A, Vamvakas L, Kotsakis A, Agelaki S, Diamandidou E, Touroutoglou N, Chatzidakis A, Georgoulas V, Mavroudis D, Souglakos J. Front-line bevacizumab in combination with oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil (FOLFOX) in patients with metastatic colorectal cancer: a multicenter phase II study. *BMC Cancer* 2007;7:91.
- 135.- Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, and cols. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011;29:2011-2019.
- 136.- L de Mestier, G Manceau, C Neuzillet, J Baptiste, J Philippe, R Kianmanesh, and cols. Primary tumor resection in colorectal cancer with unresectable synchronous metastases: A review. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2014 June 15;6 (6):156-169.
- 137.- Michel P, Roque I, Di Fiore F, Langlois S, Scotte M, Tenière P, Paillot B. Colorectal cancer with non-resectable synchronous metastases: should the primary tumor be resected? *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:434-437.

- 138.- Benoist S, Pautrat K, Mitry E, Rougier P, Penna C, Nordlinger B. Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous irresectable liver metastases. *Br J Surg*. 2005;92(9):1155–60.
- 139.- Muratore A, Zorzi D, Bouzari H, Amisano M, Massucco P, Sperti E, Capussotti L. Asymptomatic colorectal cancer with un-resectable liver metastases: immediate colorectal resection or up-front systemic chemotherapy? *Ann Surg Oncol* 2007;14:766-770.
- 140.- Karoui M, Koubaa W, Delbaldo C, Charachon A, Laurent A, Piedbois P, Cherqui D, Tran Van Nhieu J. Chemotherapy has also an effect on primary tumor in colon carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:3440-3446.
- 141.- Evans MD, Escofet X, Karandikar SS, Stamatakis JD. Outcomes of resection and non-resection strategies in management of patients with advanced colorectal cancer. *World J Surg Oncol* 2009;7:28.
- 142.- Poultsides GA, Servais EL, Saltz LB, Patil S, Kemeny NE, Guillem JG, Weiser M, Temple LK, Wong WD, Paty PB. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol* 2009;27:3379-3384.
- 143.- McCahill LE, Yothers G, Sharif S, Petrelli NJ, Lai LL, Bechar N, and cols . Primary mFOLFOX6 plus bevacizumab without resection of the primary tumor for patients presenting with surgically unresectable metastatic colon cancer and an intact asymptomatic colon cancer: definitive analysis of NSABP trial C-10. *J Clin Oncol* 2012;30:3223-3228.
- 144.- Nabil Ismaili. Treatment of colorectal liver metastases. *Ismaili World Journal of Surgical Oncology* 2011;9:154.
- 145.- Vigano L, Ferrero A, Lo Tesoriere R, Capussotti L. Liver surgery for colorectal metastases: results after 10 years of follow-up. Long-term survivors, late recurrences, and prognostic role of morbidity. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(9):2458–64.

- 146.- Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, Köhne CH, Pozzo C, Poston G, and cols. European Colorectal Metastases Treatment Group: Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2006; 42(14):2212-21.
- 147.- Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsinsin R, Schulick RD, and cols. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002; 235(6):759-66.
- 148.- Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, Enker WE, Turnbull AD, Coit DG, and cols. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15(3):938-46.
- 149.- Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg*. 1995;19:59–71.
- 150.- Jonsson K, Grondahl G, Salo M, Tingstedt B, and Andersson R Metastases: A Comparison with Primary Liver Resections concerning Perioperative and Long-Term Outcome *Gastroenterology Research and Practice* Volume 2012; 2012:568214
- 151.- Fortner JG, Silva JS, Golbey RB, Gallowitz H, Maclean BJ. Multivariate analysis of a personal series of 247 consecutive patients with liver metastases from colorectal cancer. I. Treatment by hepatic resection. *Ann Surg* 1984;199:306–316.
- 152.- Adson MA, Van Heerden JA. Major hepatic resections for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg* 1980;191:576–583.
- 153.- Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondary's. *Br J Surg* 1986;73:727-731.
- 154.- F Cordera González de Cosío. Criterios de resecabilidad de metástasis hepáticas de origen colorrectal. hígado y vía biliar. *Cirujano General* Vol. 33 Supl. 1-2011
- 155.- De Haas y cols. R1 Resection by Necessity for Colorectal Liver Metastases. Is It Still Contraindication to Surgery? *Ann Surg* 2008;248:626–637.

- 156.- S. Redondo Capafons, A. Planas Giner, R. Garriga Biosca y R. Pla Poblador Quimioterapia neoadyuvante en la resección de metástasis hepáticas y pulmonares de cáncer colorrectal *Farm Hosp*. 2011;35(5):255.e1-255.e5.
- 157.- Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two stage hepatectomy: a planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg*. 2000;232:777-85.
- 158.- Adam R: Chemotherapy and surgery: new perspectives on the treatment of unresectable liver metastases. *Ann Oncol* 2003;14(2):13-6.
- 159.- Wicherts DA, Miller R, De Haas RJ, Bitsakou G, Vibert E, Veilhan LA, et al. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastase. *Ann Surg*. 2008;248:994-1005.
- 160.- René Adam, Emir Hoti, Luis Cesar Bredt. Oncosurgical strategies for metastatic liver cáncer. *CIR ESP*.2011.89(1):10-19
- 161.- Adams RB, Aloia TA, Loyer E, et al. Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *HPB (Oxford)*. 2013;15:91–103.
- 162.- Schwarz RE, Abdalla EK, Aloia TA, Vauthey J-N. AHPBA/SSO/SSAT sponsored consensus conference on the multidisciplinary treatment of colorectal cancer metastases. International Hepato-Pancreato-Biliary Association. *HPB (Oxford)* 2013;15(2):89–90.
- 163.- Myrddin R. Dominique Elias, Felipe J F. Coimbra. Selection for hepatic resection: expert consensus conference. *HPB* 2013;15:104-105.
- 164.- Mokdad A, Choti MA, Yopp AC. Conversion Chemotherapy for Unresectable Colorectal Liver Metastases: Are We Making a Difference?. *Curr Colorectal Cancer Rep*. New York 2015; 11(4):160-167.
- 165.- Malik H, Khan AZ, Berry DP, et al.: Liver resection rate following downsizing chemotherapy with cetuximab in metastatic colorectal cancer: UK retrospective observational study. *Eur J Surg Oncol*, 2015;41(4):499-505.

166.- Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT and cols. Tumour response and secondary resectability of colorectal livermetastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(1):38-47.

167.- Ammori JB, Kemeny NE, Fong Y, et al. Conversion to complete resection and/or ablation using hepatic artery infusional chemotherapy in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer: a decade of experience at a single institution. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:2901–7.

168.- Kataoka K, Kanazawa A, Iwamoto S, et al. Does Bconversion chemotherapy^ really improve survival inmetastatic colorectal cancer patients with liver-limited disease? *World J Surg*. 2014;38:936–46.

169.- Leone F, Artale S, Marino D, et al. Panitumumab in combination with infusional oxaliplatin and oral capecitabine for conversion therapy in patientswith colon cancer and advanced livermetastases. The MetaPan study. *Cancer*. 2013;119:3429–35.

170.- Beppu T, Miyamoto Y, Sakamoto Y, et al. Chemotherapy and targeted therapy for patients with initially unresectable colorectal liver metastases, focusing on conversion hepatectomy and long term survival. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(3):S405–13.

171.- Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P, Köhne CH, Ychou M, Sobrero A, and cols. European Colorectal Metastases Treatment Group: Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer* 2007; 43(14):2037-45.

172.- Auer RC, White RR, Kemeny NE, et al. Predictors of a true complete response among disappearing liver metastases from colorectal cancer after chemotherapy. *Cancer*. 2010;116:1502–9.

173.- Van Vledder MG, de Jong MC, Pawlik, et al. Disappearing colorectal liver metastases after chemotherapy: should we be concerned? *J Gastrointest Surg*. 2010;14:1691–700.

- 174.- House MG, Ito H, Gonen M, et al. Survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: trends in outcomes for 1,600 patients during two decades at a single institution. *J Am Coll Surg*. 2010;210:744–5.
- 175.- Garufi C, Torsello A, Tumolo S, et al. Cetuximab plus chronomodulated irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy in colorectal liver metastases: POCHER trial. *Br J Cancer*. 2010;103:1542–7.
- 176.- D’Angelica MI, Correa-Gallego C, Paty PB, et al. Phase II trial of hepatic artery infusional and systemic chemotherapy for patients with unresectable hepatic metastases from colorectal cancer: conversion to resection and long-term outcomes. *Ann Surg*. 2015;261:353–60.
- 177.- Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*. 2007;25:1670–6.
- 178.- Wiboltt K, Raskov HH. Systemic palliative chemotherapy with 5-fluorouracil and leucovorin in disseminated colorectal cancer. *Ugeskr Laeger* 1999;161(25):3827-32.
- 179.- Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV et al. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *Br Med J* 1993;306:752–755.
- 180.- Simmonds PC and cols. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Colorectal Cancer Collaborative Group. *Br Med J* 2000;321:531–535.
- 181.- Cunningham D, Pyrhonen S, James RD et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352:1413–1418.
- 182.- Cézé N, Charachon A, Locher C, Aparicio T, Mitry E, Barbieux JP, and cols. Safety and efficacy of palliative systemic chemotherapy combined with colorectal self-



expandable metallic stents in advanced colorectal cancer: A multicenter study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2016;40(2):230-8

183.- Cameron MG, Kersten C, Vistad I, Fossa S, Guren MG. Palliative pelvic radiotherapy of symptomatic incurable rectal cancer a systematic review. Acta Oncol 2014;53(2):164–173.

184.- J. A. Castellanos, Nipun B. Merchant. Strategies for Management of Synchronous Colorectal Metastases- Published in final edited form as: Curr Surg Rep. 2014;1:2:62.

185.- Bismuth H, Castaing D, Traynor O. Surgery for synchronous hepatic metastases of colorectal cancer. Scand J Gastroenterol Suppl. 1988;149:144–149.

186.- Bolton JS, Fuhrman GM. Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. Ann Surg. 2000;231:743–751.

187.- Lambert LA, Colacchio TA, Barth RJ. Interval hepatic resection of colorectal metastases improves patient selection. Arch Surg. 2000;135(4):473-9; discussion 479-80 .

188.- Mentha G, Majno P, Terraz S, et al. Treatment strategies for the management of advanced colorectal liver metastases detected synchronously with the primary tumour. Eur J Surg Oncol. 2007;33(2):S76–S83.

189.- Martin RC 2nd, Augenstein V, Reuter NP, Scoggins CR, McMasters KM. Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases. J Am Coll Surgeons. 2009;208:842–850.

190.- Capussotti L, Ferrero A, Vigano L, Ribero D, Lo Tesoriere R, Polastri R. Major liver resections synchronous with colorectal surgery. Ann Surg Oncol. 2007;14:195–201.

191.- de Santibanes E, Lassalle FB, McCormack L, et al. Simultaneous colorectal and hepatic resections for colorectal cancer: postoperative and longterm outcomes. J Am Coll Surg. 2002;195:196–202.

- 192.- Slessor AA, Chand M, Goldin R, Brown G, Tekkis PP, Mudan S. Outcomes of simultaneous resections for patients with synchronous colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39:1384–1393.
- 193.- Thelen A, Jonas S, Benckert C, et al. Simultaneous versus staged liver resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22:1269–1276.
- 194.- Mayo SC, Pulitano C, Marques H, et al. Surgical management of patients with synchronous colorectal liver metastasis: a multicenter international analysis. *J Am Coll Surgeons*. 2013;216:707–716. discussion 16-8.
- 195.- Slessor AA, Simillis C, Goldin R, Brown G, Mudan S, Tekkis PP. A meta-analysis comparing simultaneous versus delayed resections in patients with synchronous colorectal liver metastases. *Surgical oncology*. 2013;22:36–47.
- 196.- Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:3481–3491.
- 197.- Yin Z, Liu C, Chen Y, et al. Timing of hepatectomy in resectable synchronous colorectal liver metastases (SCRLM): Simultaneous or delayed? *Hepatology*. 2013;57:2346–2357.
- 198.- Adam R. Colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Br J Surg*. 2007;94(2):129–31.
- 199.- Mentha G, Roth AD, Terraz S, et al. ‘Liver first’ approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Dig Surg*. 2008;25:430–435.
- 200.- Van Dessel E, Fierens K, Pattyn P, et al. Defining the optimal therapy sequence in synchronous resectable liver metastases from colorectal cancer: a decision analysis approach. *Acta Chir Belg*. 2009;109:317–320.

- 201.- Baltatzis M, Chan AK, Jegatheeswaran S, Mason JM, Siriwardena AK. Colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: Systematic review of reports comparing synchronous surgery with sequential bowel-first or liver-first approaches. *Eur J Surg Oncol*. 2016 Feb;42(2):159-65.
- 202.- Verhoef C, van der Pool AE, Nuyttens JJ, Planting AS, Eggermont AM, de Wilt JH. The “liver-first approach” for patients with locally advanced rectal cancer and synchronous liver metastases. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(1):23–30.
- 203.- Brouquet A, Mortenson MM, Vauthey JN, Rodriguez-Bigas MA, Overman MJ, Chang GJ, et al. Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients: classic, combined or reverse strategy? *J Am Coll Surg*. 2010;210(6):934–41.
- 204.- Mechetd C de Jong, Ronald Mvan Dam, Monique Maas, Marc Ha. The liver-first approach for synchronous colorectal liver metastasis: a 5-year single-centre experience. *HPB* 2011;13(10):745-752.
- 205.- A. De Rosa. D Gomez. A Brooks. IC Cameron. “Liver-first” approach for synchronous colorectal liver metastases: is this a justifiable approach? *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013;20:263–270.
- 206.- Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, et al. Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología CIE-O. 3ª edición. Organización Panamericana de la Salud. Publicación Científica y Técnica no 686. Washington 2003.
- 207.- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:205-16.
- 208.- Van Persijn, van Meerten EL, Gelderblom H, Bloem JL. RECIST revised: implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline. *Eur Radiol*. 2010;20:1456-67.

- 209.- Nishino M, Jagannathan JP, Ramaiya N, Van den Abbeele AD. Revised RECIST guideline version 1.1: what to know and what radiologist need to know. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195:281-9.
- 210.- Cervera Deval J. RECIST y el radiólogo. *Radiología* 2014;56(3):193-205.
- 211.- Guxens M, Macià F, Casamitjana M, et al. Determinantes clínicos de la supervivencia del cáncer colorrectal. *Gac Sanit.* 2007;21(Espec Congr):33.
- 212.- Gomez-Dominguez E, Trapero-Marugán M, Del Pozo A. J et al. Factores pronosticos en carcinoma colorrectal. Importancia de la demora diagnostica. *Rev Esp Enferm Dig* 2006;98(5):322-329.
- 213.- Ortiz-Ortiz KJ, Ramírez-García R, Cruz-Correa M, Ríos-González MY, Ortiz AP. Effects of Type of Health Insurance Coverage on Colorectal Cancer Survival in Puerto Rico: A Population-Based Study. *PLOS ONE* 2014;9(5):e96746.
- 214.- Corte MG, Gava R, Vizoso F, et al. Características, patrón de manejo y pronostico del cáncer colorrectal. *Medifam* 2003;13:151-158.
- 215.- Tapia E O, Roa S J, Manterola D C, Bellolio J. E. Cáncer de colon y recto: descripción morfológica y clínica de 322 casos. *Int. J. Morphol* 2010;28(2):393-398.
- 216.- Storli K E , Søndena K , Bukholm I et al. Overall survival after resection for colon cancer in a national cohort study was adversely affected by TNM stage, lymph node ratio, gender, and old age. *International Journal of Colorectal Disease* 2011;26(10):1299-1307.
- 217.- Kevin C, Ward JL, Young Jr, Lynn A. Cáncer of de colon and rectum. *SEER Survival Monograph National Cancer Institute.* 2007;Pub 07-6215:33-42.
- 218.- Kim SE, Paik HY, Yoon H, Lee JE, Kim N, Sung MK. Sex and gender specific disparities in colorectal cancer risk. *World J Gastroenterol.* 2015;21(17):5167-75.
- 219.- Höffken N, Leichsenring J, Reinacher-Schick A. Clinically relevant, gender-specific differences in colorectal carcinoma (CRC). *Z Gastroenterol.* 2015;53(8):782-8.

220.- O'Connell J B, Maggard M A, Ko C Y. Colon Cancer Survival Rates With the New American Joint Committee on Cancer Sixth Edition Staging. Journal of the National Cancer Institute 2004;96(19):1420-5.

221.- Kobayashi T, Kawakubo T. Prospective investigation of tumor markers and risk assessment in early cancer screening. Cancer 1994;73:1946-53.

222.- Hashimoto T, Itabashi M, Ogawa S, Hirose T, Bamba Y, Kaji S, Ubukata M, Shimizu S, Sugihara K, Kameoka S. Importance of the Postoperative Carcinoembryonic Antigen Level during Follow-Up after Curative Resection in Patients with Liver Metastatic Colorectal Carcinoma. Hepatogastroenterology. 2014 Jun;61(132):989-93.

223.- Javier López S, Alvaro Hornig E, Fernando Molt C, Pablo Mariángel P, Rodolfo Avendaño H. Antígeno carcinoembrionario preoperatorio y riesgo de metástasis en el cáncer colorrectal. Cuad. Cir. 2005;19:22-26.

224.- Bannura G. Cumsille G. Barrera E. Soto D. Melo C. Zúñiga C. Preoperative carcinoembriogenic antigen as prognostic factor in colorectal carcinoma. Rev. Chilena de Cirugía 2008;60(4):320-325.

225.- Michael J. Duffy: Carcinoembryonic Antigen as a Marker for Colorectal Cancer: Is it Clinically Useful?. Clinical Chemistry 2001;47:624-630.

226.- Huh JW1, Lee WY, Park YA, Cho YB, Yun SH, Kim HC, Chun HK. Prognostic factors associated with primary cancer in curatively resected stage IV colorectal cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 2014;140(3):435-41.

227.- Levy M, Visokai V, Lipska L, Topolcan O. Tumor markers in staging and prognosis of colorectal carcinoma. Neoplasma 2008;55:138-42.

228.- Sturgeon C.M, DuffynUlf-Håkan Stenman M.J, Brünner N, ChanRichard Babaian D.W, Bast R.C, Esteva F.J. Guías de práctica del laboratorio clínico. Uso de marcadores tumorales en cáncer de testículo, próstata, colorrectal, mama y ovario. Acta Bioquím Clín Latinoam 2013;47(3):595-607.

- 229.- Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 update of recom- Recomendación 8 del Panel de la NACB sobre Cáncer Colorrectal I: Pruebas genéticas para CRC mendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5313–27.
- 230.- Eren T, Burcu B. Tombalak E, Ozdemir T, Leblebici M. Ozemir I A. Clinical Significance of the Glasgow Prognostic Score for Survival after Colorectal Cancer Surgery. *J Gastrointest Surg.* 2016;20(6):1231-8.
- 231.- Kishiki T, Masaki T, Mastuoka H, Abe N, Mori T, Sugiyama M. New Prognostic Scoring System for Incurable Stage IV Colorectal Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(2):597-601.
- 232.- Ikeguchi M, Ashida K, Saito H New Prognostic Indicator is Useful for Predicting the Survival of Patients with Unresectable Advanced Colorectal Cancer. *Hepatogastroenterology.* 2015 Jun;62(140):859-62.
- 233.- Sung Kang Kim, Chang Ho Lee, Min Ro Lee, Jong Hun Kim. Multivariate Analysis of the Survival Rate for Treatment Modalities in Incurable Stage IV Colorectal Cancer. *J Korean Soc Coloproctol* 2012;28(1):35-41.
- 234.- Castleberry AW, Güller U, Tarantino I, et al. Discrete improvement in racial disparity in survival among patients with stage iV colorectal cancer: a 21-year population-based analysis. *J Gastrointest Surg.* 2014;18:1194–1204.
- 235.- Yuan-Tzu Lan, Jeng-Kai Jiang, Shih-Ching Chang, Shung-Haur Yang, Chun-Chi Lin HungHsin, and cols. Improved outcomes of colorectal cancer patients with liver metastases in the era of the multidisciplinary teams. *Int J Colorectal Dis.* 2015;31(2):403-9.
- 236.- Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, Cascinu S, Shchepotin I, Maurel J, and cols P. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial.. *Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* 2007;25(18S):4000.

237.- Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann T, Braud F, Schuch G, Zubel AI, and cols. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Annals of Oncology* 2011;22(7):1535-46.

238.- Stintzing S. Phase III FIRE-3 trial data show most patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer benefit from first-line FOLFIRI plus cetuximab treatment. Amsterdam: ESMO 2013. Clinical trial: NCT00433927

239.- MacDermid E, Hooton G, MacDonald M, McKay G, Grose D, Mohammed N, and cols. Improving patient survival with the colorectal cancer multi-disciplinary team. *Colorectal Dis* 2009;11(3):291–295.

240.- Ye YJ, Shen ZL, Sun XT, Wang ZF, Shen DH, Liu HJ, and cols. Impact of multidisciplinary team working on the management of colorectal cancer. *Chin Med J* 2012;125(2):172–177.

241.- Munro A, Brown M, Niblock P, Steele R, and Carey F. Do Multidisciplinary Team (MDT) processes influence survival in patients with colorectal cancer? A population-based experience *BMC Cancer*. 2015;15:686.

242.- Pillay B, Wootten AC, Crowe H, Corcoran N, Tran B, Bowden P, and cols. The impact of multidisciplinary team meetings on patient assessment, management and outcomes in oncology settings: A systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev*. 2016 ;42:56-72.

243.- Matsumoto T, Hasegawa S, Matsumoto S, Horimatsu T, Okoshi K, Yamada M and cols. Overcoming the Challenges of Primary Tumor Management in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Unresectable for Cure and an Asymptomatic Primary Tumor. *Dis Colon Rectum* 2014;57:679-686.

244.- Kim MS, Chung M, Ahn JB, Kim CW, Cho MS, Shin SJ, and cols. Clinical significance of primary tumor resection in colorectal cancer patients with synchronous unresectable metastasis. *Surg Oncol*. 2014;110(2):214-21.

- 245.- Gresham G, Renouf DJ, Chan M, et al. Association between palliative resection of the primary tumor and overall survival in a population-based cohort of metastatic colorectal cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:3917–3923.
- 246.- Tarantino I, Warschkow R, Worni M, et al. Prognostic relevance of palliative primary tumor removal in 37,793 metastatic colorectal cancer patients: a population-based, propensity score-adjusted trend analysis. *Ann Surg*. 2015;262:112–120.
- 247.- Seo GJ, Park JW, Yoo SB, Kim SY, Choi HS, Chang HJ, Shin A, Jeong SY, Kim DY, Oh JH. Intestinal complications after palliative treatment for asymptomatic patients with unresectable stage IV colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2010;102:94-99.
- 248.- Gulack B.C, Nussbaum D.P, Keenan J.E, Ganapathi A.M, Sun Z, Worni M, and cols. Surgical Resection of the Primary Tumor in Stage IV Colorectal Cancer Without Metastectomy Is Associated With Improved Overall Survival Compared With Chemotherapy/Radiation Therapy Alone. *Dis Colon Rectum* 2016;59:299–305.
- 249.- Ruers T, Punt C, van Coevorden F, Pierie JP, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, et al. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). *Ann Oncol* 2012;23:2619–26.
- 250.- Mekenkamp LJ, Koopman M, Teerenstra S, van Krieken JH, Mol L, Nagtegaal ID, et al. Clinicopathological features and outcome in advanced colorectal cancer patients with synchronous vs metachronous metastases. *Br J Cancer* 2010;103:159–64.
- 251.- Siriwardena AK, Mason JM, Mullanitha S, Hancock HC, Jegatheeswaran S. Management of colorectal cancer presenting with synchronous liver metastases. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:446–59.
- 252.- Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *The oncologist*. 2008;13:51-64.
- 253.- Frankel TL, D’Angelica MI. Hepatic resection for colorectal metastases. *J Surg Oncol*. 2014;109:2–7.



254.- Cresswell A, Welsh F, Chandrakumaran K, John TG, Rees M. (2011) Can patients benefit from resection of colorectal liver metastases in the face of synchronous extra-hepatic disease? *Br J Surg* 2011;98(S7):4–5.

255.- Elias D, Libérale G, Vernerey D, Pocard M, Ducreux M, Boige V, et al. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann Surg Oncol*. 2005;12:900-9.

256.- Carpizo DR, D'Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrahepatic disease. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:2411–21.

257.- Adam R, De Haas RJ, Wicherts D, Vibert E, Salloum C, Azoulay D, et al. Concomitant extrahepatic disease in patients with colorectal liver metastases. When is there a place for surgery? *Ann Surg*. 2011;253:349–59.

258.- Pulitano C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, De Jong MC, Castillo F, Schulick RD, et al. Liver resection for colorectal metastases in presence of extrahepatic disease: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:1380–8.

259.- Ramia JM, Figueras J, Plaza R, García-Parreño J. Resección de metástasis hepáticas en presencia de enfermedad extrahepática. *CIR ESP*. 2012;90(8):483-489.

260.- Delvart V, Azoulay D, et al. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? *J Clin Oncol* 2008;26:3672–3680.

261.- Miyamoto Y, Hayashi N, Sakamoto Y, Ohuchi M, Tokunagam R, Kurashige J, and cols Predictors of long-term survival in patients with stage IV colorectal cancer with multi-organ metastases: a single-center retrospective analysis. *Int J Clin Oncol*. 2015;20(6):1140-6.

262.- Clavien PA, Petrowsky H, De Oliveira M, and Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *New Engl J Med* 2007;356:1545–1559.

- 263.- Adam R, Frilling A, Elias D, Laurent C, Ramos E, Capussotti L *et al.* (2010b) Liver resection of colorectal metastases in elderly patients. *Br J Surg* 2010b;97:366–376.
- 264.- Kornprat P, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Schlemmer A, Rehak P, Wieth M, *et al.* Value of tumour size as a prognostic variable in colorectal cancer: a critical reappraisal. *Am J Clin Oncol* 2011;34:43-49.
- 265.- Balta A Z, Özdemir Y, Sücüllü I, Tolga Derici S, Bağcı M, Demirel D, and cols. Can horizontal diameter of colorectal tumor help predict prognosis?. *Ulusal Cer Derg* 2014;30:115-9.
- 266.- Saha S, Shaik M, Johnston G, Saha S K, Berbiglia L, Hicks M, and cols. Tumor size predicts long-term survival in colon cancer: an analysis of the National Cancer Data Base. *The American Journal of Surgery*. 2015;209(3):570–574.
- 267.- Jianfei Fu, Jiang M, Tan Y, Jiao Yang, Wu L, Feng L, and cols. Synchronous Resectable Metastatic Colorectal Cancer Lymph Node Involvement Predicts Poor Outcome. *Medicine* 2015;94(30)pe1215.
- 268.- Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg*. 2008;247:125–135.
- 269.- De Jong MC, Pulitano C, Ribero D, Konopke R, Kersting S, Distler M. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients. *Ann Surg*. 2009;250:440–448.
- 270.- Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, *et al*, editores. *AJCC cancer staging manual*. 6. A ed. New York: Springer 2002;82.
- 271.- Sobin LH, Wittekind C, editores. *TNM: Classification of malignant tumours*. International Union Against Cancer. 6.a ed. New York: Wiley-Liss; 2002.
- 272.- Jun Li, Yang S, Junjie Hu, Hao Liu, Feng Du, Jie Yin, and cols. Tumor deposits counted as positive lymph nodes in TNM staging for advanced colorectal cancer: a retrospective multicenter study. *Oncotarget* 2016;7(14):18269-18279.

- 273.- Ozawa T, Ishihara S, Nishikawa T, Tanaka T, Tanaka J, Kiyomatsu T, and cols. Prognostic significance of the lymph node ratio in stage IV colorectal cancer patients who have undergone curative resection. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(5):1513-9.
- 274.- Loupakis F, Stein A, Ychou M, Hermann F, Salud A, Österlund P. A Review of Clinical Studies and Practical Guide for the Administration of Triplet Chemotherapy Regimens with Bevacizumab in First-line Metastatic Colorectal Cancer. *Target Oncol*. 2016;11(3):293-308.
- 275.- Lakomy R, Rogowski W, Piko B, Mihaylova Zh, Pritzova E, Kvocekova L. Prospective noninterventional study on the use of panitumumab monotherapy in patients with recurrent or progressive colorectal cancer: the VECTIS study. *Cancer Manag Res*. 2015 ;23(7):311-8.
- 276.- Mitomo S, Suto T, Umemura A, Ishida K, Kanno K, Takeda D, Fujita T, Otsuka K, Nitta H, Uesugi N, Sugai T, Wakabayashi G. Efficacy and safety of panitumumab for K-ras wild-type unresectable or recurrent colorectal cancer - a study focusing on first-line treatment. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2014;41(6):731-5.
- 277.- Yoshida M, Goto M, Kii T, Nishitani H, Kawabe S, Kuwakado S, and cols. Retrospective study as first-line chemotherapy combined anti-VEGF antibody with fluoropyrimidine for frail patients with unresectable or metastatic colorectal cancer. *Digestion*. 2013;87(1):59-64.
- 278.- Fornaro L, Lonardi S, Masi G, Loupakis F, Bergamo F, Salvatore L, and cols. FOLFOXIRI in combination with panitumumab as first-line treatment in quadruple wild-type (KRAS, NRAS, HRAS, BRAF) metastatic colorectal cancer patients: a phase II trial by the Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO). *Ann Oncol*. 2013;24(8):2062-7.
- 279.- Kawamura J, Yazawa T, Sumida K, Kida Y, Ogawa R, and cols. Clinical efficacy of liver resection after downsizing systemic chemotherapy for initially unresectable liver metastases. *World Journal of Surgical Oncolog*. 2016;25:14:56.

- 280.- Takahashi S, Konishi M, Kinoshita T, Gotohda N, Kato Y, Saito N, et al. Predictors for early recurrence after hepatectomy for initially unresectable colorectal liver metastasis. *J Gastrointest Surg*. 2013;17:939–48.
- 281.- Miyata R, N de Kameyama, Tomita M, H Mitsuhashi, Baba S, Amada E. Quimioterapia sistémica adyuvante con S-1/oxaliplatino o mFOLFOX6 después de resección curativa de metástasis distantes en los pacientes con cáncer colorrectal. *Gan a Kagaku Ryo-o*. 2016;3:327-30.
- 282.- Maeda Y, Shinohara T, Nagatsu A, Futakawa N, Hamada T. Long-Term Outcomes of Con-version Hepatectomy for Initially Unresectable Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* 2015;23.(S2):S242-8.
- 283.- Wong R, Cunningham D, Barbachano Y, Saffery C, Valle J, Hickish T, and cols. A multicentre study of capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab as perioperative treatment of patients with poor-risk colorectal liver-only metastases not selected for upfront resection. *Ann Oncol* 2011;22(9):2042-8.
- 284.- Jarnagin WR, Conlon K, Bodniewicz J, et al. A clinical scoring system predicts the yield of diagnostic laparoscopy in patients with potentially resectable hepatic colorectal metastases. *Cancer*. 2001;91:1121–8
- 285.- Vigano L, Capussotti L, Lapointe R, Barroso E, Hubert C, Giuliante F, and cols. Early Recurrence After Liver Resection for Colorectal Metastases: Risk Factors, Prognosis, and Treatment. A LiverMetSurvey-Based Study of 6,025 Patients. *Ann Surg Oncol*. 2014 21:1276–1286.
- 286.- Mokdad A, Michael A, Choti P, Adam C, and cols. Conversion Chemotherapy for Unresectable Colorectal Liver Metastases: Are We Making a Difference?. *Current Colorectal Cancer Reports*. New York 2015;11(4):160-167.
- 287.- Kim MS, Lim SW, Park SJ, Gwak G, Yang KH, Bae BN, et al. Survival rate and prognostic factors in perforated colorectal cancer patients: a case-control study. *J Korean Soc Coloproctol* 2010;26:69-75.

- 
- 288.- Hong Xu, Zuguang X, Xiaoyan J, Kai Chen, Dapeng Li, Yun Dai, and cols. Primary Tumor Resection Is Associated with Improved Survival in Stage IV Colorectal Cancer: An Instrumental Variable Analysis. *Scientific Reports*. 2015;5:16516.
- 289.- Hu, C. Y et al. Time Trend Analysis of Primary Tumor Resection for Stage IV Colorectal Cancer: Less Surgery, Improved . Survival. *JAMA surgery*. 2015;150:245–251
- 290.- Askari A, Malietzis G, Nachiappan S, Antoniou A, Jenkins J, Kennedy R, Faiz O. Defining characteristics of patients with colorectal cancer requiring emergency surgery. *Int J Colorectal Dis*. 2015;30(10):1329-36.
- 291.- Chen W, Tan X, Ye J, Liu Q, Zeng Q, Wang L, Wang JP. Effect of bowel obstruction on stage IV colorectal cancer. *Mol Clin Oncol*. 2014;2(2):308-312.
- 292.- Petrelli F, Coinu A, Zaniboni A, Pietrantonio F, Barni S Prognostic factors after R0 resection of colorectal cancer liver metastases: A systematic review and pooled-analysis. *Rev Recent Clin Trials*. 2016;11(1):56-62.